

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand : Prof.Dr.med.H.Hippius

Zur zentralen Wirkung von Antidepressiva:
Wirkung von Amitriptylin, Viloxazin und CG-3509 auf das
Pharmako-EEG

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elisabeth Hüller

aus

Glonn

1983

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand : Prof.Dr.med.H.Hippius

Zur zentralen Wirkung von Antidepressiva:
Wirkung von Amitriptylin, Viloxazin und CG-3509 auf das
Pharmako-EEG

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Hüller

aus

Glonn

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. Eckart Rüther

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Hans Hippus

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: ./.

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.1986

Zur zentralen Wirkung von Antidepressiva

Wirkung von Amitriptylin, Viloxazin und CG-3509 auf das Pharmako-EEG

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	
Anwendung von Antidepressiva in der Klinik	1
1.1. Einteilung der Antidepressiva	1
1.2. Entwicklung der Antidepressiva	1
1.3. Neurophysiologische und pharmakologische Gesichtspunkte bei der antidepressiven Therapie	2
1.4. Vorstellung der Studienmedikamente	4
1.5. Einige Kriterien bei der Behandlung mit Antidepressiva	6
1.6. Ziel der Arbeit und Fragestellung	7
2. <u>Literaturübersicht:</u>	10
Die Bedeutung des EEG-Leistungsspektrums für die Anwendung von Antidepressiva in der Klinik	
2.1. EEG-Veränderungen unter Antidepressiva	11
2.2. Das EEG und seine beeinflussenden Faktoren	15
2.2.1. EEG-Profil gesunder Versuchspersonen vgl. mit dem depressiver	15
2.2.2. Vigilanz	16
2.2.3. Anticholinerge Wirkungen	17
2.2.4. Dosis-Wirkungs-Beziehung	18
2.2.5. EEG-Leistungsspektrum und Plasmaspiegel von Antidepressiva	20
2.2.6. Einteilung der Frequenzbänder	20
2.3. Klassifikation psychotroper Substanzen durch das EEG-Profil	21

	Seite
3. <u>Material und Methode</u>	23
3.1. Auswahlkriterien bei der CG-3509-Studie	23
3.2. Behandlungsschema in der CG-3509-Studie	23
3.3. Auswahlkriterien bei der Amitriptylin- Viloxazin-Doppelblindstudie	24
3.4. Behandlungsschema in der Amitriptylin- Viloxazin-Doppelblindstudie	25
3.5. EEG-Ableitungsmodus	27
3.6. EEG-Computeranalyse	28
4. <u>Ergebnisse</u>	30
4.1. Amitriptylin-Viloxazin-Studie	30
4.1.1. Klinischer Eindruck	30
4.1.2. Pharmakokinetik	30
4.1.3. Der Einfluß der Pharmakondosis auf das EEG	31
4.1.4. Einzelfalldarstellung	31
4.1.5. Routine-EEG-Befunde	32
4.1.6. Quantitative Auswertung der EEG-Veränderungen unter den Studienmedikamenten Amitriptylin und Viloxazin	33
4.2. CG-3509-Studie	42
4.2.1. Klinischer Eindruck	42
4.2.2. Psychometrische Testmethoden	42
4.2.3. Quantitative Auswertung der EEG-Veränderungen unter dem Studienmedikament CG-3509	42
4.2.3.1. Visuell-morphologische Beurteilung	43
4.2.3.2. EEG-Veränderungen des Patientenkollektivs der CG-3509-Studie im Vergleich zu Placebo	44
4.2.3.3. EEG-Veränderungen unter CG-3509-Medikation der an der Studie beteiligten Einzelpersonen	46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

	Seite
5.	<u>Diskussion</u> 52
5.1.	Vergleich der quantitativen EEG-Analyse der drei Studienmedikamente 52
5.2.	Die Bedeutung verschiedener Faktoren, die unabhängig vom pharmakogenen Einfluß auf das EEG wirken 53
5.2.1.	Dosisabhängige EEG-Muster 54
5.2.2.	Die Vigilanz und ihre Wirkung auf die EEG-Muster 55
5.2.3.	Anticholinerge Eigenschaften der Antidepressiva und ihre Wirkung auf die EEG-Muster 56
5.2.4.	Blutspiegel von Antidepressiva und ihre Beziehungen zu EEG-Mustern 57
5.3.	EEG-Profil und antidepressive Potenz der drei Studienmedikamente 58
5.3.1.	Klinischer Eindruck der antidepressiven Potenz von CG-3509 und die Beziehung zum EEG-Profil 58
5.3.2.	Klinischer Eindruck der antidepressiven Potenz von Viloxazin und Amitriptylin und ihre Beziehung zum EEG-Profil 59
5.4.	Klassifikationsmöglichkeit psychotroper Substanzen 60
6.	<u>Zusammenfassung</u> 62

Anhang: Graphiken
 Literaturverzeichnis

1. Anwendung von Antidepressiva in der
Klinik

1.1. Einteilung der Antidepressiva

Bei der Anwendung von Antidepressiva in der Klinik werden drei Substanzgruppen unterschieden(5):

- tricyclische und tetracyclische Antidepressiva
- nicht klassifizierte Antidepressiva
- MAO-Hemmer

Ausgehend vom klinisch-therapeutischen Wirkungszentrum können- unabhängig von der strukturchemischen Zugehörigkeit - drei Typen von Antidepressiva unterschieden werden(sog. Drei-Komponenten-Schema)(6):

- a) Amitriptylin-Typ als depressionslösend und dämpfend
- b) Imipramin-Typ als depressionslösend und psychomotorisch leicht aktivierend
- c) Desimipramin-Typ als depressionslösend und psychomotorisch stark aktivierend.

1.2. Entwicklung der Antidepressiva

Die Entwicklung antidepressiver Substanzen nahm ihren Ausgangspunkt vom Imipramin(um 1950),dem bei depressiven Patienten eine Stimmungsaufhellung und Minderung der depressiven Gehemmtheit zuge-

sprochen wurde. Dieses tricyclische Antidepressivum wurde im Laufe der Jahre weiterentwickelt, es kamen tetracyclische Antidepressiva hinzu und heute gibt es eine Vielzahl antidepressiv wirkender Pharmaka, die sich vom Imipramin ableiten. Unabhängig davon wurde 1957 bei der Entwicklung neuer Tuberkulostatika Iproniacid entdeckt, das den Gruppenvertreter der MAO-Hemmer darstellt.

1.3. Neurophysiologische und pharmakologische Gesichtspunkte bei der antidepressiven Therapie

Mit Hilfe des EEG, welches für die klinische Neurophysiologie derzeit die wichtigste Untersuchungsmethode darstellt, entdeckte man sog. medikamentenspezifische neurophysiologische Profile; diese reflektieren die Veränderungen der bioelektrischen cerebralen Aktivität, die durch eine ZNS-aktive Substanz verursacht werden. In den vergangenen Jahren wurde überzeugend dargestellt, daß Medikamente mit ähnlicher ZNS-Wirkung beim Menschen auch ähnliche neurophysiologische Profile bewirken (55). Sogar Pharmaka unterschiedlicher chemischer Gruppenzugehörigkeit zeigen übereinstimmende Profile, wenn sie entsprechende gleichartige psychotrope Effekte besitzen.

Da die tricyclischen Antidepressiva die bereits

am längsten bekannten und in ihrem neurophysiologischen Profil am ausführlichsten untersuchten Antidepressiva darstellen, sollen im folgenden ihre charakteristischen Wirkungen auf das ZNS beschrieben werden:

Im Pharmako-EEG dominieren beim "thymoleptischen Reaktionstyp" eine Zunahme langsamer und rascher Wellen(53,40) mit Betonung des Anstiegs langsamer Frequenzen sowie eine Zunahme der Frequenzvariabilität, Abnahme der Alphaaktivität und -amplitude.

Beim "thymoretischen Reaktionstyp" kommt es ebenfalls zu einer Zunahme langsamer und schneller Frequenzen, Abnahme von Alphawellen und Zunahme der Amplituden- und Frequenzvariabilität, wobei hier die Abnahme der Alphaaktivität die charakteristischste Beobachtung darstellt(79,39).

Wie später näher ausgeführt sind bei den erwähnten neurophysiologischen Veränderungen unter Antidepressiva außerdem Überschneidungen mit der Substanzgruppe der anticholinerg wirkenden Pharmaka sowie eine Unterscheidung zwischen Akut- und chronischer Wirkung von Antidepressiva auf das EEG zu berücksichtigen. Weiterhin ist nach den in der Literatur beschriebenen Forschungsergebnissen über die cerebrale Verfügbarkeit der Neurotransmitter Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin bei der Genese der De-

pression (25) ein unterschiedliches Pharmako-EEG-Profil zwischen gesunden und depressiven Personen zu vermuten. Im Tierversuch wurden das Noradrenalin- und 5-Hydroxytryptamin-System am isolierten Katzenhirn unter verschiedenen Antidepressiva auf die elektrokortikale Aktivität hin untersucht und es stellten sich bei allen Antidepressiva eine Beeinflussung beider Transmitter heraus, jedoch mit unterschiedlichen Schwerpunkten(75). Die Konzentrationszunahme von Katecholaminen am Rezeptor wird durch Wiederaufnahmehemmung erklärt. Tricyclische Antidepressiva heben im Tierversuch auch Reserpinwirkungen auf (sog. Reserpinantagonismus), weiterhin hemmen sie initial die Spontanaktivität, steigern die Erregbarkeit und besitzen als Langzeiteffekt eine Aktivitätssteigerung.

Lemere(71) und anschließend Davis(30) stellten 1941 bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden ein Überwiegen von Alpha- und langsamer Wellen im medikamentenfreien EEG fest.

Im folgenden sollen die drei Studienmedikamente kurz charakterisiert werden:

1.4. Vorstellung der Studienmedikamente

Amitriptylin

Als tricyclisches Antidepressivum wird Amitriptylin beim ängstlich-depressiven und agitiert-depressiven

Syndrom verwandt. Es besitzt eine ausgeprägte, rasch einsetzende dämpfende Wirkung verbunden mit einer hochwirksamen antidepressiven Wirksamkeit(8). Amitriptylin zeigt stark ausgeprägte peripher- und zentral-anticholinerge Eigenschaften. Es hat eine HWZ von ca. 45h nach oraler Zufuhr, chemisch betrachtet gehört es als Diphenylmethanderivat zur Thioxanthengruppe. Amitriptylin scheint das 5-HT-System am meisten, das Noradrenalin-System am wenigsten zu beeinflussen(75).

Viloxazin

Viloxazin gehört zu den nicht klassifizierten Antidepressiva. Die chemische Bezeichnung lautet: 2-(2-Äthoxyphenoxyethyl)morpholin und sieht einem ringgeschlossenen Propanolol sehr ähnlich. Die Substanz scheint im Gegensatz zu den übrigen Antidepressiva nur eine Aufnahmehemmung an den noradrenergen, nicht aber an den 5-HT- Nervenendigungen zu besitzen(44) und wurde in der Vorstellung entwickelt, einen zentral wirkenden Beta-Blocker zu synthetisieren. Es wirkt nicht sedativ, aber antikonvulsiv. Viloxazin besitzt keine periphere Beta-Blockade, hat eine kurze Halbwertszeit(ca. 3 h nach oraler Zufuhr) und ist noch nicht lange im Handel.

CG-3509

CG-3509 ist ebenfalls ein nicht klassifiziertes

Antidepressivum, ein TRH-Analogon, dessen Synthesierung auf der Erfahrung basiert, daß bei Depressiven auf TRH-Injektion ein verminderter Anstieg von TSH zu beobachten ist(77). Man vermutet im wesentlichen eine amphetaminartige Wirkung. TRH selbst besitzt keine antidepressive Wirksamkeit(HWZ:4 min). CG-3509 ist chemisch gesehen das Orotyl-L-histidyl-L-prolinamid(HWZ ca. 3 h). Es dient der pharmakologischen Testung und ist nicht im Handel.

1.5. Einige Kriterien bei der Behandlung mit Antidepressiva

Bezüglich der Therapie mit Antidepressiva sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

- Die Gruppe der depressiven Patienten setzt sich aus ätiologisch unterschiedlichen Subgruppen zusammen: den neurotischen, reaktiven, Involutions- und psychotischen Depressionen. Diese Tatsache läßt vermuten, daß es keine einheitliche Ansprechbarkeit auf eine medikamentöse Therapie gibt(73).
- Der Verlauf der depressiven Erkrankung ist durch Spontanremissionen und durch ausgeprägte Variabilität charakterisiert, so daß die Frühbehandlung das entscheidende Kriterium darstellt.
- Die möglichen Nebenwirkungen von Antidepressiva bestehen in vegetativen, insbesondere anticholinergen Wirkungen aber auch in möglicherweise induzierten Depressionen. Bei älteren Patienten findet man

eine erhöhte Empfindlichkeit auf tricyclische Antidepressiva.

- Das Patientengut in der Klinik setzt sich vorwiegend aus schwer einstellbaren Depressiven zusammen. Ein überzeugender Therapieerfolg läßt sich deshalb-vgl.mit den Patienten der Praxisambulanz -seltener erwarten.Zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses werden die Befindlichkeits-skala,die psychometrischen Testverfahren,die Krankenhausverweildauer und nicht zuletzt der klinische Eindruck herangezogen.

1.6. Ziel der Arbeit und Fragestellung

In der vorliegenden Studie werden die o.g. drei verschiedenen Antidepressiva anhand ihres Pharmako-EEG-Profiles miteinander verglichen.

Man wählte ein bereits bekanntes tricyclisches Antidepressivum - das Amitriptylin- als Vergleichssubstanz für ein relativ neues Präparat,das Viloxazin und für ein noch in pharmakoklinischer Prüfung befindliches Medikament,das CG-3509.

Amitriptylin wurde in einer Vielzahl von Pharmako-EEG-Studien auf sein neurophysiologisches Wirkprofil hin untersucht und beeinflusst das EEG im Sinne der "klassischen thymoleptischen Reaktion".

In einer Doppelblindstudie,die eine vergleichende Darstellung des Pharmako-EEG unter Amitriptylin

und Viloxazin zum Ziel hatte, sollten Langzeitwirkungen beider Medikamente in zwei Dosierungszeiträumen herausgestellt werden. Hierzu verglich man placebokontrollierte Pharmako-EEGs zwischen dem 10. und 20. Medikationstag, wobei die mittlere Dosierung im ersten Zeitraum bei 110mg Amitriptylin bzw. 220mg Viloxazin tgl. lag, im zweiten Zeitraum bei 150mg Amitriptylin bzw. 300mg Viloxazin tgl.. Die CG-3509-Studie wurde als offene placebokontrollierte Pilotstudie durchgeführt. Wir untersuchten Kurzzeitwirkungen des dreimal tgl. intravenös verabreichten Präparates (je 600µg in 3 ml NaCl) anhand der 6 EEG-Ableitungen während eines Tages; zudem sollten die Langzeitwirkungen von CG-3509 bei insgesamt 8-tägiger Verabreichung durch den Vergleich der EEGs von Tag 3, 4 und 8 dargestellt werden. Ein TRH-Test wurde jeweils vor der ersten Verummedikation durchgeführt, um den postulierten verminderten TSH-Anstieg bei Depressiven nachzuweisen.

Im klinischen Wirkprofil von Viloxazin dominiert -vgl. mit den herkömmlichen tricyclischen Antidepressiva - die antriebssteigernde und stimmungsaufhellende Komponente, während Sedierung und anticholinerge Begleitwirkungen weitgehend fehlen (76,74). Diese Beobachtungen sind gerade im Pharmako-EEG-Vergleich mit Amitriptylin von Interesse, das starke sedative und anticholinerge Wirkanteile besitzt.

Das CG-3509 läßt durch seine, dem TRH ähnelnde strukturchemische Beschaffenheit im Vergleich mit Amitriptylin am ehesten ein amphetaminähnliches EEG-Profil erwarten. TRH selbst wurde von Prange(77) ein therapeutischer Effekt bei Depressiven zugesprochen. Nach intravenöser TRH-Gabe fanden T.M. Itil und C. Soldatos 1975(60) teilweise signifikante EEG-Veränderungen, die dem Dextroamphetamin ähneln. Im Einzelnen stehen in der vorliegenden Studie folgende Fragen zur Erörterung:

- Kommt es zu objektivierbaren (und statistisch signifikanten) EEG-Veränderungen unter den drei Studienmedikamenten?
- Finden sich bei den genannten Studienmedikamenten im Pharmako-EEG Gemeinsamkeiten, die als Ausdruck der antidepressiven Wirksamkeit zu werten sind?
- Können Zusammenhänge hergestellt werden zwischen:
 - a. therapeutischer und physiologischer Äquivalenz
 - b. Medikamentendosis und EEG-Veränderungen (unter Berücksichtigung der Kurz- und Langzeitwirkung sowie Toleranz bei chronischer Anwendung)
 - c. Plasmaspiegel des Psychopharmakons (und des Hauptmetaboliten) und EEG-Profil ?
- Bieten sich nach den Untersuchungsergebnissen weitere Aspekte für die bereits in der Literatur beschriebene Klassifikationsmöglichkeit zentral wirksamer Medikamente anhand ihres EEG-Profiles?

2. Literaturübersicht

Die Bedeutung des EEG-Leistungsspektrums für die Anwendung von Antidepressiva in der Klinik

Bereits Anfang 1960 wurden in der Human-Pharmakologie die ersten quantitativen EEG-Analyseverfahren angewandt, welche eine Objektivierung von pharmako-induzierten EEG-Veränderungen zum Ziel hatten(72).

Die Entwicklung der verschiedenen Analysemethoden wurde durch die ausgeprägte Komplexität der kortikalen elektrischen Aktivität und die möglichen Veränderungen unter verschiedenen Bedingungen(insbesondere Psychopharmaka-Einfluß) bestimmt.

Um die pharmako-induzierten EEG-Veränderungen zu einer Klassifikation heranziehen zu können, mußte zunächst grundsätzlich geklärt werden, wie groß spontane Fluktuationen über kürzere und längere Zeitstrecken sind, bzw. wie groß EEG-Veränderungen nach Verabreichung von Placebo sind(80).

Unter Berücksichtigung der nachfolgend aufgeführten Parameter in der Auswertung und Beurteilung des Pharmako-EEGs besteht die Bedeutung des Pharmako-EEG-Leistungsspektrums in der Möglichkeit, anhand der medikamentenspezifischen Muster im Pharmako-EEG in Zukunft diejenige Substanz identifizieren zu können, welche diese Muster induziert. Wegen der Vielfalt der EEG-Signale und der unterschiedlichen

Interpretierbarkeit der Veränderungen im EEG gibt es auch eine große Anzahl von Versuchsanordnungen zur Parametrisierung der EEG-Spektren. Die bekannteste und am häufigsten durchgeführte ist die Frequenzspektralanalyse nach Fourier. Hierbei wird das EEG-Leistungsspektrum in definierten Frequenzbändern nach verschiedenen EEG-Parametern analysiert (Absolute und Relative Ausprägung, Dominante Amplitude und Frequenz). Das Problem der signifikanten Mustererkennung (pattern recognition) besteht dann darin, festzustellen, ob die gewählten EEG-Merkmale sich zwischen verschiedenen Personengruppen (z.B. gesunde Versuchspersonen vgl. mit depressiven) unterscheiden und welche dieser Merkmale am wichtigsten sind (28).

In den letzten Jahren wurden verschiedene Methoden der quantitativen EEG-Analyse entwickelt und für die Auswertung der pharmako-induzierten Veränderungen verwendet. Die Unterschiede der verschiedenen Resultate der einzelnen Studien über Pharmaka-Effekte auf das EEG sind in erster Linie auf die Unterschiede in der Methodik zurückzuführen (54).

2.1. EEG-Veränderungen unter Antidepressiva

Bereits 1959 stellte Fink (33) unter Imipramin eine Zunahme langsamer Wellen sowie eine aufgelagerte schnelle Aktivität im EEG fest. 1961 beschrieb er unter Verwendung eines Analog-Frequenzanalysers

die Unterschiede im Pharmako-EEG zwischen Imipramin und Chlorpromazin(35).1965 zeigte er(38), daß Imipramin außerdem auch eine Abnahme der Alpha-Aktivität und eine Zunahme schneller Beta-Frequenzen im EEG auftreten läßt.1968 bestätigte Itil(53)durch seine Studien,daß die charakteristischen,durch Imipramin induzierten Veränderungen im EEG in einer Zunahme der Leistung im niedrigen Frequenzbereich ,in einer Abnahme von Alpha- und langsamer Beta-Frequenzen und in einer Zunahme der schnelleren Aktivitäten bestehen.

In den grundlegenden Veränderungen entspricht das Pharmako-EEG-Profil unter Imipramin dem unter Amitriptylin(83,61).Im Vergleich mit Amitriptylin beobachtete man jedoch unter Imipramin in manchen Populationen eine Abnahme sehr langsamer Frequenzen(1,3-3,5Hz)bei gleichzeitiger Zunahme schneller Wellen.

1962 zeigte Borenstein(21) und 1965 Davison(31) unter Amitriptylin in der quantitativen EEG-Analyse eine Abnahme der Alpha-Frequenzen und Zunahme langsamer Wellen;diese Feststellungen ergänzte Itil und Fink 1968(42)mit der Beobachtung einer hochfrequenten nichtrhythmischen Aktivität, wobei unter Amitriptylin die schnellen Frequenzen nicht so deutlich zunehmen wie unter Imipramin. Saletu fand 1976 unter dem Einfluß von Thymoleptika wie Amitriptylin und Imipramin eine gleich-

zeitige Zunahme von langsamen und raschen Frequenzen sowie eine Abnahme von Alpha-Wellen. Weiterhin konnte er eine Tendenz zur Frequenzvariabilitätszunahme und Aktivierung epileptogener Graphoelemente beobachten. Mittels Intervallanalyse quantifizierte EEGs gesunder Versuchspersonen unter 35 mg Amitriptylin zeigten Delta-, Theta- und Beta-Wellen eine Zunahme und die Alpha-Wellen eine Abnahme der Aktivität (83). Herrmann beschreibt eine Zunahme der Relativen Leistung der niedrigen Frequenzen (1,5-7,5 Hz) unter 75 mg Amitriptylin oral im Vergleich zu Placebo (48). Die Relative Leistung im langsamen Alphaband (9-10,5 Hz) nimmt ab, während die Relative Leistung im Beta-Band (13,5-18 Hz) im Vergleich zu Placebo zunimmt. Die Durchschnittsamplitude ist niedriger und auch die Durchschnittsfrequenz nimmt ab. Am deutlichsten ist die Zunahme der Leistung in den niedrigen Frequenzbändern. 1969 berichtet Fink über das Auftreten von abnorm synchroner paroxysmaler EEG-Aktivität unter Amitriptylin, manchmal verknüpft mit langsamer und schneller EEG-Aktivität (40). Nach chronischer Applikation von Amitriptylin beobachteten Bente und Itil (9) eine Abnahme der Alpha-Aktivität und eine Zunahme der langsamen Frequenz-Aktivität mit schneller Hintergrundsaktivität. Gelegentlich trat eine Zunahme der Alpha-Aktivität auf. Nach intravenöser Verabreichung nimmt nach 10-20 Min. die Alpha-Aktivität zu, später wieder ab. Statt Alpha-Wellen

treten langsame Wellen und schnelle Hintergrunds-Beta-Aktivität auf. Bei Betrachtung der Computer-Analyse nimmt die Aktivität der Durchschnittsfrequenz nach intravenöser Amitriptylin-Applikation zunächst leicht zu, dann gering ab, die Amplitude nimmt gering zu und die Theta-Wellen im Vergleich zum Vor-EEG nehmen in ihrer Aktivität leicht zu. Sieben Jahre später fanden Bente und Pfeiffer(13) bei depressiven Patienten unter 150-300 mg Amitriptylin einen phasischen Ablauf der EEG-Veränderungen: Initial dominierten Diskontinuität und Spannungsdepression der Grundaktivität, Auftreten subvigiler Phasen und Vorverlagerung des Spannungsmaximums. Darauf entwickeln sich gesteigerte Frequenzvariation und Spannungsanstieg, was auch als sekundäre Labilitätsphase bezeichnet werden kann. Außerdem traten epileptische Manifestationen, amentuell-delirante Episoden und eine Provokation schizophrener Symptomenverbände auf. Amitriptylin scheint nach Itil und Soldatos mehr epileptogen wirksam zu sein als Imipramin. Dies ist offenbar auf seine stärker sedierende Komponente zurückzuführen. Kubicki, Herrmann et al(68) beschreiben wie auch Bente(16) EEG-Veränderungen unter Viloxazin, die nach ihrer Aussage wohl durch eine dissoziative Vigilanzminderung mitbestimmt werden. Es findet eine prozentuale Zunahme der langsamen Alpha-Wellen, dann eine Abnahme in der dominanten

Alpha-Frequenz statt, welche mit einer Zunahme der schnellen Beta-Frequenz assoziiert ist.

2.2. Das EEG und seine beeinflussenden Faktoren

2.2.1. EEG-Profil gesunder Versuchspersonen vgl. mit dem depressiver

Es ist bekannt, daß Menschen mit verschiedenen Neurotizismen-Scores verschiedene EEG-Muster zeigen(67). So wurde von Bente 1973 bzgl. der zu prüfenden EEG-Veränderungen eine Unterteilung der Population in Subgruppen mit hoher und niedriger Alpha-Aktivität unternommen. Dies führte jedoch zu Ergebnissen, die nicht mehr im ursprünglichen Sinne einer statistischen Signifikanz interpretiert werden können(14). 1979 berichtete Bente über die Bedeutung einer Vigilanzregulation im Rahmen von EEG-Veränderungen unter pharmakogenem Einfluß; trotzdem bleiben individuelle und dispositionelle Faktoren übrig, die bisher noch nicht mit methodisch adäquaten Studien erfaßt worden sind(18). Goldstein (41) fand bei Gesunden relativ niedrige Amplituden-Ausgangsvarianzen im EEG, während Depressive in der rechten Hemisphäre abnorm hohe (doppelt so hoch!) Ausgangsvarianzen aufweisen, so daß Veränderungen nur in der linken Hemisphäre nachgewiesen werden können. Dies könnte bedeuten, daß Pharmako-Effekte bei Gesunden und De-

pressiven nicht identisch sind.

Itil beschrieb 1964(52) eine signifikante Beziehung zwischen dominanten Alphafrequenzen und Depression sowie Beta-Frequenzen und Schizophrenie. Brezinova et al.(24) berichtete 1966 über eine stärkere Ausprägung von Alpha-Rhythmen bei Patienten mit endogener Depression verglichen mit Gesunden.

Volavka et al.(88) verglich 1977 EEGs von 5 depressiven Patienten während depressiver Phasen und Remissionen. Die Patienten zeigten signifikant mehr Alpha- und Beta-Aktivität während der depressiven Phasen.

2.2.2. Vigilanz

Nach Head(45) ist das EEG ein exzellenter und hochsensitiver Indikator für Vigilanz, das dynamische Gleichgewicht der neuronalen Aktivität. Entscheidungen für die Einführung des Begriffes Vigilanz wurden bereits 1957 durch Lairy und Dell gegeben(59). Die wichtige Bedeutung der Vigilanz mit ihrer Einflußnahme auf die EEG-Muster und ihren pharmakologischen und pathophysiologischen Modifikationen beschrieb auch Bente 1974 und 1975(12,11).

Kubicki beobachtet EEG-Veränderungen vor und nach Placebogabe, allerdings nur in den langsamen und schnellen Alpha-Frequenzbändern und im Delta-Band. Bei Anstieg der Relativen Leistung in Alpha 1 (= langsame Alpha-Wellen) erfolgte ein Absinken in

Delta und umgekehrt. Falls angenommen werden kann, daß die Ursache derartiger Veränderungen unter Placebo eine Verminderung der Stadien mit herabgesetzter Vigilanz ist, dann kann postuliert werden, daß die Relative Leistung in den o.g. Frequenzbändern vigilanzabhängiger ist als in den übrigen Frequenzbereichen(66).

Auch Heinze et al.(46) nimmt Stellung zu EEG-Veränderungen, welche länger anhalten, als es dem intrinsic Substanz-Effekt auf das EEG entspricht; er diskutiert eine kontinuierliche Veränderung des circadianen Rhythmus durch die Substanz.

2.2.3. Anticholinerge Wirkungen

Saletu zeigte, daß einzelne Antihistaminika ein Pharmako-EEG-Profil erzeugen, welches sehr dem durch Antidepressiva induzierten EEG ähnelt(82). Es erhebt sich also die Frage, ob die Zunahme von Delta-, Theta- und Betafrequenzen sowie die Abnahme von Alpha-Aktivität nicht eine anticholinerge Wirkung reflektiert, die beide Medikamentengruppen gemeinsam haben(7,4,33,78). Lehmann et al.(70) beobachtet außerdem breitere Placebo-Differenzen von Antidepressiva mit stärkeren anticholinergen Nebenwirkungen(z.B. Imipramin) als diesbezüglich nebenwirkungsärmere antidepressive Medikamente(z.B. Lofepramin). Gegen die Vermutung unpezifisch anticholinergischer Wirkungen der Anti-

depressiva auf das EEG spricht die Klassifizierung von Mianserin als Antidepressivum aufgrund seiner EEG-Wirkung, dem anticholinerge Effekte weitgehend fehlen(57).

2.2.4. Dosis-Wirkungs-Beziehung

Wie auch die klinische Wirkung von der Art und Dosis der Antidepressiva abhängt, so ist eine Beziehung zwischen Dosierung und EEG-Leistungsspektrum zu erwarten. Von Itil(53) wird die Bedeutung der Dosierung in Abhängigkeit vom Zeitintervall der EEG-Aufzeichnung beschrieben. So erhält er unterschiedliche Ergebnisse bei gleicher Dosierung und Veränderung der Aufzeichnungszeitpunkte unter Antidepressiva-Verabreichung beim gleichen Patienten. Dieser Beobachtung schließen sich viele Untersucher an(22,37,86). Von Serra et al. werden EEG-Veränderungen bei depressiven Patienten nach akuter und chronischer Amitriptylin-Gabe unterschieden(87). Die chronische Applikation geht mit Abnahme der Durchschnittsfrequenz der Hintergrundsaktivität einher und mit Zunahme der Amplitude, außerdem tritt eine Zunahme der Regularität der Hintergrundsaktivität ein. Nach i.v.-Gabe können nach 10 - 20 min. (bei depressiven Patienten bis zu 60 min.) die gleichen Veränderungen beobachtet werden. Auch hier beruhigt sich die Hintergrundsaktivität, zugleich verändern sich immer Fre-

quenz und Amplitude. Bei schizophrenen Patienten sieht man eine Zunahme der pathologischen Muster mit frequenten paroxysmalen Wellen. Itil et Soldatos stellten eine signifikante Zeit- und Dosisabhängigkeit der EEG-Veränderungen unter Imipramin fest. Ca. 6 h nach oraler Aufnahme lassen die EEG-Veränderungen deutlich nach. Aus diesen Beobachtungen folgern die Autoren, daß das EEG eine genaue Methode zur Feststellung der cerebralen Bioverfügbarkeit der antidepressiven Wirkstoffe darstellt. Auch Fink schließt sich dieser Beurteilung an⁽⁴¹⁾. Während oraler Langzeitverabreichung von Amitriptylin ähnelt das Computer-EEG-Profil dem nach oraler Einzeldosis, außer daß statt einer Zunahme schneller Frequenzen bei chronischer Gabe hier eine Abnahme zu verzeichnen war.

Auch bei der vergleichenden Untersuchung der EEG-Profile unter Viloxazin in niedriger und höherer Dosierung stellte Itil deutliche Unterschiede fest: Das Pharmako-EEG unter dem Einfluß von niedrig dosiertem Viloxazin zeigt Gemeinsamkeiten mit dem EEG-Profil von Psychostimulantien wie Desipramin und Dextroamphetamin. Das nach höher dosierter Viloxazin-Medikation erhaltene EEG-Profil ähnelt mehr dem des thymoleptischen Reaktionstyps mit sedativer Komponente (z.B. dem Amitriptylin). Dies führte zu Annahme, daß Viloxazin in niedriger Dosierung eher stimulatorischen Effekt, in höherer

Dosierung eher sedative Wirkung besitzt.

2.2.5. EEG-Leistungsspektrum und Plasmaspiegel von Antidepressiva

Das EEG ist ein geeignetes Instrument, um über die Tätigkeit des Neuronenmetabolismus Auskunft zu erhalten; dieser kontrolliert seinerseits die Hirndurchblutung über die metabolische Regulierung(50). Es bestehen also Korrelationen zur gesamten Sauerstoffaufnahme und Durchblutung des Gehirns(3,19). Nach den in der Literatur bekannten Untersuchungen über Antidepressiva wurden jedoch bisher weder überzeugende Blutspiegel-Wirkungskorrelationen noch Blutspiegel-Leistungsspektrumszusammenhänge beschrieben. Entsprechend ist auch keine eindeutige Beziehung zwischen Hirndurchblutung und EEG-Veränderungen zu erkennen(26,29). Es gibt andererseits insbesondere über Nortriptylin Studien, welche eine Korrelation zwischen Blutspiegel eines Antidepressivums und dessen antidepressiver Potenz postulieren(1,2,23,84).

2.2.6. Einteilung der Frequenzbänder

Die Aufteilung der kontinuierlichen Frequenzfolge von 1-32 Hz im vigilanzkontrollierten EEG bestimmt die Ergebnisse im medikamenteninduzierten EEG-Leistungsspektrum mit. Seit den ersten neuronalen

Stimulationsexperimenten von Berger(20) werden das Alpha- und Beta-Band unterschieden. Die Ergebnisse von Walter(89) führten zur Unterteilung in langsame Delta-Wellen, Alpha- und Beta-Wellen. Später definierte man das Theta-Band als Frequenzbereich, welcher zwischen Delta- und Alpha-Band gelegen ist. In neuester Zeit wird die seit langem angewandte Parametrisierung von EEG-Signalen zu Leistungsanteilen innerhalb der klinischen Frequenzbänder mittels Faktorenanalyse überprüft. Hierbei bestätigte sich bisher die Einteilung beim Alpha-Typ-Probanden nach den klinisch bewährten Frequenzgrenzen, die wichtigsten Abweichungen ergaben sich zwischen dem Delta- und Theta-Band, außerdem wurde das Alpha-Band noch unterteilt(32).

2.3. Klassifikation psychotroper Substanzen durch das EEG-Profil

Unter exakt standardisierten Bedingungen führten die Studienergebnisse von Itil und vielen anderen Untersuchern zu einer Klassifizierung psychoaktiver Substanzen und Einteilung in 6 Hauptgruppen gemäß ihrer Art der EEG-Veränderungen(10,34,36,51,52,85, 86). Bente und Itil beschrieben 1957(9) nach den o.g. charakteristischen EEG-Veränderungen einen thymoleptischen Reaktionstyp, in den sich vornehmlich Levopromazin, Imipramin und Amitriptylin einordnen lassen.

Unter Verwendung des HZI-Systems konnte Itil(59) von den Thymoleptika das Amitriptylin am besten reklassifizieren, wobei die Reklassifizierung zwischen Thymoleptika und Placebo mit Korrelationsstatistik am besten 3 h nach Medikamentenverabreichung gelang. Trotz der zahlreichen unkontrollierbaren Variablen bei EEG-Studien mit Psychopharmaka konnten von 25 Substanzen 22 korrekt reklassifiziert werden. Herrmann vermutet die Ursache der hohen Korrelation der Wahrscheinlichkeit bei der Klassifizierung von Neuroleptika und Antidepressiva im ähnlichen Verhalten der Leistungsspektrum-Variablen beider Gruppen(56). Heinze und Künkel berichten über die Reklassifizierung psychotroper Substanzen bei bereits minimaler Dosierung und von Pharmaka, die von anderen Quellen her als nicht-effektiv beurteilt wurden(47). Obwohl die Pharmako-Elektroencephalographie immer noch in frühen Entwicklungsstadien steht und wir wenig über die biochemischen Prozesse wissen, die Veränderungen der EEG-Muster verursachen können, spricht alles dafür, daß die psychopharmakologischen Gruppen-Eigenschaften einer unbekannten Substanz nur durch das EEG beschrieben werden können(49, 58, 65).

3. Material und Methode

3.1. Auswahlkriterien bei der CG-3509-Studie

An der, vom 28.1.-22.8.77 durchgeführten, offenen CG-3509-Pilot-Studie nahmen insgesamt 9 stationär aufgenommene depressive Patienten teil; 8 davon waren weiblich, 1 männlich. Das Alter betrug zwischen 22 und 60 J. ($\bar{x}=43$ J.), das Gewicht zwischen 55 und 81 kg ($\bar{x}=67$ kg). Es wurde eine ausgeprägte depressive Symptomatik (Hamilton-Score 16) vorausgesetzt und es mußte sich mindestens um die 2. abgrenzbare Phase handeln, wobei frühere Phasen mehr als 2 Wochen und der Zwischenraum jeweils mehr als 2 Monate gedauert haben mussten. Die ICD-Diagnosen lauteten bei 7 Patienten: 296.2 (= endog. Depr.) und bei 2 Patienten: 296.0 (= Invol.-Depr.). Ein Patient der 1. Gruppe besaß zudem eine deutlich hysterische Grundstruktur und 1 Patient der letzten Gruppe eine Großhirnrindenatrophie. Als Ausschlusskriterien dienten schwere körperliche Krankheiten, Alkohol- und Drogenabusus, Schilddrüsenerkrankungen und eine deutlich vorhandene Suicidalität. Eine Prämedikation mit Antidepressiva und Tranquilizer war zulässig; nur 1 Pat. wurde nicht mit Antidepressiva vorbehandelt. Die Patienten waren über die Art der Therapie aufgeklärt.

3.2. Behandlungsschema in der CG-3509-Studie

CG-3509 wurde nach 3 Beobachtungstagen (Tg 1-3) i.v.

verabreicht. Am 1. Beobachtungstag wurden die Anamnesedaten erhoben. Am 2. Beobachtungstag wurde um 8 Uhr morgens der TRH-Test (600 µg i.v.) durchgeführt. Am 3. Beobachtungstag erfolgte um 8, 12 und 16 Uhr jeweils die i.v.-Injektion von 3 ml NaCl (=Placebo). An den folgenden 5 Tagen (Tg 4-8) wurde CG-3509 3x tgl. i.v. verabreicht, wobei die Substanz in einer Dosis von 600 µg in 3 ml NaCl pro Injektion gegeben wurde (wie Placebo um 8, 12 und 16 Uhr). EEG-Ableitungstage waren der Tag 3 (=Placebo), Tag 4 und Tag 8. Die Ableitungen wurden von 7⁴⁵ Uhr morgens bis 12 Uhr an den entsprechenden Tagen aufgezeichnet, wobei der Abstand zwischen den Ableitungen 1-3 je 30 min. und zwischen den Ableitungen 3-6 je 60 min. betrug. Die Ableitungen dauerten je 15 min.. Als Zusatzmedikation wurde bei Schlafstörungen bis zu 3g Chloralhydrat tgl. und bei Auftreten ängstlich-agitierter Symptomatik Diazepam erlaubt. Als psychometrische Testverfahren dienten der HAM-D, die B.-S., die 100mm-Linie, die CGI, die NOSIE und das AMP-Dokumentationssystem. Die Studie konnte bei allen Patienten bedingungsgemäß beendet werden.

3.3. Auswahlkriterien bei der Amitriptylin-Viloxazin-Doppelblindstudie

An der Doppelblindstudie im März 76, bei der Viloxazin dem Amitriptylin gegenübergestellt wurde, nahmen 14 Patienten mit depressivem Syndrom teil; 11 Patien-

ten waren weiblich, 3 männlich. Das Alter der Patienten betrug 37-65 J. ($\bar{x}$ =52,7 J.) und das Gewicht 50-80,7 kg ($\bar{x}$ =68 kg). Wie bei der CG-3509-Studie war auch hier eine ausgeprägte depressive Symptomatik Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Als Ausschlußkriterien dienten Epilepsie, Alkohol- und Drogenabusus, schwere Herz-Kreislaufsymptome und Gravidität. Von den 14 Pat. hatten 8 eine endogene Depression (ICD-Nr.: 296.2) und 6 eine Involutionsdepression (ICD-Nr.: 296.0). Bei 1 Pat. lag die Verlaufsform einer phasisch-bipolaren Cyclothymie vor, eine andere Patientin besaß eine deutlich ausgeprägte zwanghafte Grundstruktur. Die 1. Krankheitsphase lag bei dem Patientenkollektiv 1-12 J. zurück ($\bar{x}$ =6,8 J.). Von den 14 Patienten erhielten 12 vor dem Beginn der Studie Antidepressiva, 2 davon zusätzlich Neuroleptika. Ausschließlich mit Neuroleptika war nur 1 Patient vorbehandelt.

3.4. Behandlungsschema in der Amitriptylin-Viloxazin-Doppelblindstudie

Nach 2 Beobachtungstagen (Tg-2, Tg-1) unter Verabreichung von 3x1 Tbl. Sabon gelb (=Placebo) wurde am Tag 1 um 8 Uhr morgens noch mit Placebo fortgefahren und schließlich mittags um 12 Uhr und abends um 17 Uhr mit je 1 Tablette Verum begonnen.

Diese Medikation wurde über 22 Tage verabreicht, wobei die Dosierung während der ersten Woche bis auf 5 Tbl. tgl. gesteigert wurde und von Beginn der zweiten Woche bis zum Ende der Studie 6 Tbl. tgl. einzunehmen waren. Der Wirkstoffgehalt pro Tbl. betrug bei Amitriptylin 25 mg und bei Viloxazin 50mg. Demnach lag die mittlere Dosierung zwischen Tag-1 und Tag 10 von Amitriptylin bei 110mg tgl., von Viloxazin bei 220 mg tgl. Die mittlere Dosierung zwischen Tag 10 und Tag 20 von Amitriptylin betrug 150 mg tgl., von Viloxazin 300 mg tgl. und die mittlere Dosierung von Tag -1 bis Tag 20 von Amitriptylin lag bei 135mg, von Viloxazin bei 270mg tgl. Diese Dosierungsangaben sind bei der Beurteilung der statistischen Auswertung der Spektralparameterveränderungen in der vorliegenden Studie zu berücksichtigen (Graphiken 1-16).

EEG-Ableitungstage waren der Tag-2, Tag-1, Tag 0, Tag 10 und Tag 21. Die Ableitungen wurden um 11 Uhr morgens vorgenommen und bestanden aus 3 Ruhe-EEGs von je 5 Minuten Dauer.

Der psychopathologische Befund wurde mithilfe des HAMD, der v. Zerssen-Skala, der 100 mm-Linie und des AMP-Systems erhoben. Für die Verlaufsbeurteilung der depressiven Erkrankung unter Verummedikation wurden außerdem Routine-EEGs hinzugezogen, die vor, während und nach der Studie abgeleitet wurden.

An den Tagen 5,6,10,11,21 und 22 wurden bei jedem Patienten zusätzlich Blut- und Serumspiegelbestimmungen von Viloxazin bzw. Amitriptylin und Nortriptylin durchgeführt. An Zusatzmedikation war bei Bedarf Chloralhydrat (bis zu 3 g tgl.) erlaubt, sonst durften keine anderen Psychopharmaka verabreicht werden. Vier Patienten der Viloxazin-Reihe mußten zusätzlich regelmäßig tgl. mit Chloralhydrat behandelt werden, und ein Patient erhielt Chloralhydrat bei Bedarf. Ein Patient mit ausgesprochen manisch-depressiver Symptomatik bekam tgl. Valium 5-10 mg abends.

In der Amitriptylin-Gruppe erhielten 5 Patienten zusätzlich Chloralhydrat, einer davon gelegentlich 5 mg Valium abends, zwei weitere ab der Hälfte der Studie Valium 10 mg bzw. Tavor abends. Auch diese Studie konnte bis zum letzten Tag (Tag 22) durchgeführt werden.

3.5. EEG-Ableitungsmodus

Die sowohl bei der CG-3509-Studie als auch bei der Viloxazin-Amitriptylin-Studie durchgeführten 3 mal 5 Minuten-EEGs wurden zu definierten Tageszeitpunkten an dem entsprechenden Aufzeichnungstag abgeleitet. Nach den ersten und zweiten 5 Min-Abschnitten wurde die Aufzeichnung um je eine Min. unterbrochen, um Dämmer Schlafwellen durch evt. Einschlafen des Patienten zu vermeiden. Die Versuchsperson lag mit geschlossenen Augen in entspannter

Lage auf einem Bett, das sich in einem Faradayschen Käfig befindet. Es wurden Beckmann-Klebeelektroden verwendet, die nach dem internationalen 10/20 System am Skalp befestigt wurden. Die Ableitung erfolgte rechts central und rechts occipital gegen indifferent und wurde mittels eines Schreibegerätes (Physiopolygraph Varioscript V 822) aufgezeichnet, bei einer Papiergeschwindigkeit von 30mm/sec., einer Zeitkonstante von 0,12 und einer Sensibilität von 50 nV. Die centralen und occipitalen Ableitungen wurden gleichzeitig unter Monitorkontrolle auf ein Bandspeichergerät (Ampex PR 2200) aufgenommen. Wie in Punkt 3.2. und 3.4. bereits ausgeführt, erfolgte die EEG-Aufzeichnung bei der Amitriptylin-Viloxazin-Studie an Tag -1, Tag 10 und Tag 20, in der CG-3509-Studie an den Tagen 3, 4 und 8.

3.6. EEG-Computeranalyse

Die auf dem Bandspeichergerät (Ampex 2200) aufgezeichneten Daten wurden mit einem Computersystem in 20-Sek.-Segmenten nach dem LEM-B Programm spektralanalysiert. Das Computersystem bestand aus dem Biosignalprozessor BIO 16. Jede Unterbrechung eines Graphoelements durch ein Artefakt (Muskel-, Bewegungs- und Augenartefakte) wurde bei einer längeren Dauer als eine halbe Sekunde aus der Analyse ausgeschlossen. Bei der EEG-Aufzeichnung unter Amitriptylin- bzw. Viloxazin-Medikation traten häufiger Artefakte auf als unter CG-3509. Das EEG war in 4 Frequenzbereiche aufgegliedert: das Delta-Band von

1 bis 3,75 Hz, das Theta-Band von 4 bis 7,75 Hz, das Alpha-Band von 8 bis 13,75 Hz und das Beta-Band von 14 bis 32 Hz.

Die Spektralanalyse nach dem LEM-B Programm des BIO 16-Computers bildet durch synoptisch aufeinander folgende Aufzeichnung kurzer Zeitabschnitte ein sog. Spektralgebirge, welches bereits nach den optischen Kriterien ausgewertet werden kann. Andererseits werden gleichzeitig aus dem Spektrum die 4 Parameter: Absolute Leistung, Relative Leistung, Dominante Frequenz und Dominante Amplitude abgeleitet. Die Abs. Leistung ist die in einem bestimmten Frequenzbereich aufgezeichnete gesamte Strommenge. Die Rel. Leistung stellt das Verhältnis der Strommenge in einem bestimmten Frequenzbereich zur gesamten Strommenge dar. Die Dom. Frequenz ist der höchste Gipfel des Spektralgebirges innerhalb eines Frequenzbandes und die maximale Amplitude dieser Dom. Frequenz heißt dann Dom. Amplitude.

Nach der Fourier-Analyse erfolgt die weitere statistische Verarbeitung der Originaldaten mittels Varianzanalyse und T-Test. Hierbei wurden die medikamentös induzierten Veränderungen im EEG als T-Werte dargestellt. Auf der Abszisse finden sich dann die EEG-Variablen, auf der Ordinate die medikamentös induzierten Veränderungen in Form von T-Werten und man erhält so das sog. Pharmako-EEG-Profil.

Bei der CG-3509-Studie erfolgte nach Computer- und

Fourier-Analyse eine visuelle Auswertung der spektral-analysierten EEG-Parameter an den einzelnen Untersuchungstagen. Für die statistische Weiterverarbeitung wurden Mittelwertsberechnungen durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Amitriptylin-Viloxazin-Studie

4.1.1. Klinischer Eindruck

Anhand der klinischen Beobachtung konnte keine eindeutige Besserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden. Nur Zwei der an der Studie beteiligten Patienten zeigten eine deutliche Remission. Pulsfrequenz, syst. und diast. Blutdruck veränderten sich während der Studie nur unwesentlich und zeigten keinerlei klinische Relevanz.

4.1.2. Pharmakokinetik

Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Plasmaspiegeln von Amitriptylin und Viloxazin und den EEG-Leistungsveränderungen hergestellt werden: beim Vergleich der Energieveränderungen zwischen Tag -1 und Tag 10 in Prozent im Alpha- und Beta-Band der Rel. Ausprägung central mit den Plasmaspiegeln von Amitriptylin bzw. Viloxazin war keine Korrelation erkennbar.

Auch ein Vergleich mit Nortriptylin und dem Quotienten Amitriptylin/Nortriptylin erbrachte keinen Hinweis auf eine Korrelation.

4.1.3. Der Einfluß der Pharmakondosis auf das EEG

Die durch die einschleichende Behandlungsdosis von Tag-1 bis Tag 10 hervorgerufene niedrigere Amitriptylin- bzw. Viloxazinmenge (Ami.:110mg, Vilo.:220mg) verglichen mit der mittleren Dosis zwischen Tag 10 und Tag 20 (Ami.:150mg, Vilo.:300mg) erbrachte keine eindeutige Dosis-Wirkungskorrelation anhand der Spektralparameter. Es ließ sich weder eine eindeutige konsequente Zunahme noch eine deutliche Abschwächung der EEG-Veränderungen feststellen. Zu berücksichtigen ist allerdings, daß die Dosierungsunterschiede zwischen den beiden Therapiezeiträumen insbesondere bei Amitriptylin nicht sehr groß sind. Weiterhin muß betont werden, daß die durch das kleine Patientenkollektiv bedingte hohe Standardabweichung der EEG-Mittelwerte einen wichtigen Faktor bei der statistischen Analyse darstellt.

4.1.4. Einzelfalldarstellung

In Anlehnung an die eben besprochenen Faktoren, die in der statistischen Auswertung der EEG-Veränderungen eine wichtige Rolle spielen, werden zur Veranschaulichung die interindividuellen Unter-

schiede anhand von EEG-Spektralanalysen zufällig ausgewählter Versuchspersonen dargestellt. Neben dem sog. Spektralgebirge finden wir die zugehörigen Werte der Parameter: Absol. und Relat. Leistung, Dom. Frequenz und Dom. Amplitude sowie einen Abschnitt des Original-EEGs in den Ableitungen central und occipital vor (Graphiken 17-22). Hierbei wird die außerordentlich große interindividuelle Vielfalt der EEG-Spektralparameter sichtbar.

4.1.5. Routine-EEG-Befunde

Die vor der Studie abgeleiteten Routine-EEGs der 14 Patienten zeigten bis auf eines einen Normalbefund oder eine Normvariante. Verglichen damit blieben die EEGs, die während der Studie abgeleitet wurden, vom Befund her unverändert. Bei 2 Patienten kam es zur Stabilisierung von vorher bestandenen Vigilanzschwankungen. Lediglich in der Viloxazin-Gruppe fand sich ein Patient mit einem vor Studienbeginn abnormen EEG (lokale temporale Störungen). Es handelt sich um den schon erwähnten Patienten mit der phasisch bipolaren Depression. Bei einer Viloxazin-Dosierung von 200 mg tgl. wurden zu Beginn der Studie diffuse Störungen in seinem EEG beobachtet, die nach einer 3-wöchigen Viloxazin-Dosierung von 300 mg tgl. nicht mehr festzustellen waren. Es muß jedoch erwähnt werden, daß dieser Patient des öfteren 10 mg Diazepam abends während der Studie bekam.

4.1.6. Quantitative Auswertung der EEG-Veränderungen unter den Studienmedikamenten Amitriptylin und Viloxazin

EEG-Veränderungen unter Amitriptylin:

Im Delta-Band ist in der Abs.Auspr.-occipital(Abb.2) deutlicher als central(Abb.1)-am Tag 10 bereits eine Energiezunahme zu beobachten, die bis Tag 20 noch weiter ansteigt. Die Rel.Auspr.(Abb.3,4) zeigt dagegen bis Tag 10 nur eine sehr geringe Zunahme der Energie im Delta-Band, bis Tag 20 tritt keine weitere Energieveränderung ein. In der Dom.Frequenz(Abb.5,6) nimmt die Energie des Delta-Bandes bis zum 10.Tag zu und fällt bis Tag 20 wieder auf Werte ähnlich denen nach Placeboverabreichung ab. Ein ausgeprägter Energieanstieg im Delta-Band ist in der Dom.Amplitude festzustellen: hier liegt die Energie central(Abb.7) höher als occipital(Abb.8). Bis Tag 20 fällt die Energie central wieder gering ab, während occipital kein weiterer Abfall stattfindet.

Im Theta-Band ist in der Abs.Ausprägung occipital(Abb.2) bis zum Tag 10 ein Energieanstieg zu sehen, der sich bis zum Tag 20 wieder abschwächt; im centralen Ableitungsbereich (Abb.1) nimmt die Energie bis Tag 10 ab und bis zum Tag 20 wieder gering zu. In der Rel. Ausprägung (Abb.3 und 4) ist im Theta-Band eine central stärker ausgeprägte Energieabnahme festzustellen, die am deutlichsten vom Tag vor der Behandlung bis zum Tag 10 zu sehen ist. In der Dominanten Frequenz(Abb.5,6) ändert sich im Theta-Band die Energie bis zum Tag 10 nur unwesentlich, bis

Tag 20 zeigen sich ähnliche Verhältnisse. Wie im Delta-Band tritt auch im Theta-Band die ausgeprägteste Energieveränderung in der Dom.Amplitude auf: im centralen Ableitungsbereich (Abb.7) erfolgt eine kontinuierliche Energiezunahme bis zum Tag 20, während occipital (Abb.8) zunächst nur ein geringer Energieanstieg zu beobachten ist, bis Tag 20 wird sogar eine Energieabnahme verzeichnet.

Im Alpha-Band beobachtet man in der Absoluten Ausprägung occipital (Abb.2) eine Energiezunahme, die bis Tag 20 kontinuierlich stattfindet. Im centralen Ableitungsbereich (Abb.1) nimmt die Energie im Alpha-Band zunächst geringfügig ab und erreicht bis zum Tag 20 wieder Werte, die höher liegen als am Tag vor der ersten Verum-Verabreichung. Die Rel.Ausprägung zeigt im Alpha-Band in beiden Ableitungsbereichen zunächst eine Energieabnahme, die ähnlich wie in der Abs.Ausprägung- central (Abb.3) bis zum Tag 20 von einer Zunahme der Energie abgelöst wird, occipital (Abb.4) ist dies bis Tag 20 nicht so deutlich zu beobachten. Die Dom.Frequenz (Abb.5,6) zeigt im Alpha-Band weder zwischen Tag-1 und Tag 10 noch zwischen Tag-1 und Tag 20 eine nennenswerte Energieveränderung.

In der Dom.Amplitude nimmt die Energie im Alpha-Band central (Abb.7) bis Tag 20 stetig in deutlichem Maß zu, während occipital (Abb.8) nur eine geringe Energiezunahme stattfindet.

Im Beta-Band erfolgt in der Abs.Ausprägung occipital

(Abb.2) eine ausgeprägte Energiezunahme, die zwischen Tag-1 und Tag 10 die höchsten Werte erreicht und bis zum Tag 20 wieder abgeschwächt wird. Im centralen Ableitungsbereich (Abb.1) tritt bis Tag 10 eine Energieabnahme ein, am Tag 20 ist diese nicht mehr so deutlich zu erkennen. In der Rel. Ausprägung kommt es im Beta-Band sowohl central (Abb.3) als auch occipital (Abb.4) zu einer Energiezunahme zwischen Tag-1 und 10, die in beiden Ableitungsbereichen bis zum Tag 20 nicht mehr vorgefunden wird. Die Energie des Beta-Bandes erfährt in der Dom. Frequenz (Abb.5,6) keine deutliche Veränderung, lediglich occipital (Abb.6) kann bis Tag 10 nur ein geringer Anstieg erkannt werden. In der Dom. Amplitude weist das Beta-Band wie auch die übrigen Frequenzbänder die deutlichste Energieveränderung der 4 Parameter auf: Besonders ausgeprägt ist der Energieanstieg central (Abb.7), der bis Tag 10 auftritt und bis Tag 20 in voller Höhe bestehen bleibt. Occipital (Abb.8) nimmt die Energie kontinuierlich bis Tag 20 zu. Obwohl unter Amitriptylin besonders in der Abs. Ausprägung und der Dom. Amplitude ausgeprägte Energieveränderungen der Parameter-Mittelwerte des Patientenkollektivs gefunden werden, erreichte keiner der Differenzwerte Signifikanzniveau.

EEG-Veränderungen unter Viloxazin:

Im Delta-Band ist in der Abs.Ausprägung(Abb.9,10) bis Tag 20 eine Energieabnahme zu beobachten,am stärksten ausgeprägt am Tag 10 central(Abb.9).In der Rel.Ausprägung(Abb.11,12) nimmt die Energie im Delta-Band bis Tag 20 nur gering zu.Auch die Dom.Frequenz zeigt im Delta-Band keine eindeutige Energieveränderung:central (Abb.13) nimmt die Energie bis Tag 10 zu und sinkt bis Tag 20 wieder ab,occipital(Abb.14) ist bis Tag 20 nur eine geringe Energieabnahme zu sehen.In der Dom.Amplitude (Abb.15,16) kommt es-central deutlicher als occipital-bis Tag 10 zu einem Absinken der Energie, die bis Tag 20 wieder gering zugenommen hat.

Das Theta-Band zeigt in der Abs.Ausprägung(Abb.9,10) in beiden Ableitungsbereichen eine Energieabnahme, die sich bis Tag 20 wieder abschwächt.In der Rel.Ausprägung nimmt die Energie im Theta-Band ebenfalls ab,jedoch weniger ausgeprägt wie in der Abs.Ausprägung: central(Abb.11) sinkt die Energie kontinuierlich bis Tag 20,während occipital(Abb.12) nur unbedeutende Veränderungen stattfinden.In der Dom.Frequenz(Abb.13,14) ist im Theta-Band weder central noch occipital eine deutliche Energieveränderung erkennbar,bis Tag 20 bleiben die Differenzwerte etwa gleich.Die Dom.Amplitude (Abb.15,16) läßt im Theta-Band sowohl im centralen als auch im occipitalen Bereich eine ausgeprägte Energie-

abnahme beobachten, die bis Tag 20 wieder zurückgeht. alle aufgeführten Energieveränderungen im Delta- und Theta-Band sind nicht signifikant.

Von allen 4 Frequenzbändern erfährt das Alpha-Band in der Abs.Ausprägung die deutlichste Energieabnahme central und occipital in gleicher Weise:während central(Abb.9) die Energie bis zum Tag 20 wieder etwas angestiegen ist,wird occipital(Abb.10) bis Tag 20 keine weitere Energieveränderung mehr beobachtet. Die Rel.Ausprägung zeigt im Alpha-Band ebenfalls eine Abnahme der Energie,im Vgl. zur Abs.Ausprägung von Tag-1 bis Tag 10 jedoch nur um etwa die Hälfte; nach statistischer Untersuchung erreichen sowohl die centralen(Abb.11) als auch die occipitalen(Abb.12) Energieveränderungen hier Signifikanzniveau(p_1 central $< 0,05$, p_1 occ. $< 0,02$) im centralen Ableitungsbereich ist bis zum Tag 20 eine weitere Energieabnahme zu sehen,während occipital wieder eine geringe Zunahme zu verzeichnen ist.In der Dom.Frequenz(Abb.13,14) ist auch im Alpha-Band keine wesentliche Energieveränderung zu erkennen,weder zwischen Tag-1 und 10 noch zwischen Tag -1 und 20,dennoch ist die Energieabnahme zwischen Tag-1 und 20 statistisch signifikant(P_2 central $< 0,05$ siehe Abb.13).Ähnlich wie im Theta-Band ist auch im Alpha-Band eine deutliche Energieabnahme in der Dominanten Amplitude(Abb.15,16) festzustellen;bis Tag 10 ist noch die Hälfte der Energie von Tag -1 vor-

handen, bis zum Tag 20 kommt es wieder zu einer Energiezunahme. Die Energieabnahme von Tag-1 bis Tag 10 central (Abb. 15) ist signifikant ($p \approx 0,02$).

Im Beta-Band nimmt die Energie in der Abs. Ausprägung zunächst besonders central (Abb. 9) ab, bis Tag 20 nimmt sie central wieder zu, während sie occipital (Abb. 10) weiter absinkt. In der Rel. Ausprägung nimmt die Energie im Beta-Band deutlich zu: central (Abb. 11) werden die höchsten Werte am Tag 20, occipital (Abb. 12) am Tag 10 erreicht. Die Dom. Frequenz zeigt im Beta-Band central (Abb. 13) einen stetigen Anstieg der Energie bis Tag 20, occipital (Abb. 14) wird nur eine unbedeutende Zunahme registriert. In der Dom. Amplitude nimmt die Energie im Beta-Band zunächst central (Abb. 15) stark ab, bis Tag 20 ist der Ausgangswert wieder erreicht. Verglichen damit wird occipital (Abb. 16) anfangs eine geringe Energiezunahme beobachtet, bis Tag 20 hat jedoch eine deutliche Reduktion der Energie stattgefunden; es besteht keine statistische Signifikanz.

Bei vergleichender Betrachtung des Pharmako-EEG unter Amitriptylin und Viloxazin sollen nun zusammenfassend die wichtigsten EEG-Veränderungen noch einmal herausgestellt werden:

Während unter Amitriptylin eine deutliche Energiezunahme im Delta-Band in der Absoluten Ausprägung beobachtet wurde, und zwar am deutlichsten zwischen Tag-1 und Tag 20 (siehe hierzu auch Abbildungen 1 u. 2), kam

es dort unter Viloxazin zu einer angedeuteten Abnahme central(Graph.9 u.10). Auch die Dom. Amplitude zeigte unter Amitriptylin-Medikation eine Energiezunahme im Delta-Band central und occipital(Graph.7 u. 8), hier sah man unter Viloxazin eine geringe Energieabnahme central(Graph.15 u. 16).

Im Theta-Band zeigte sich unter Viloxazin in der Abs. Auspr. eine Energieabnahme central und occipital (Graph.9 u.10), während unter Amitriptylin hier keine wesentliche Veränderung eintrat(Graph.1 u.2). Das Theta-Band nahm unter Amitriptylin in der Dom. Amplitude an Energie zu(central)(Graph.7 u.8), wohingegen hier unter Viloxazin central und occipital eine Energieabnahme zu sehen war(Graph.15 u.16).

Im Alpha-Band kam es in der Abs. Auspr. unter Viloxazin zu einer ausgeprägten Energieabnahme central und occipital(Graph.9 u.10), unter Amitriptylin kam es hier nur zu einer angedeuteten Energiezunahme occipital(Graph.1 u.2). In der Rel. Auspr. beobachtete man im Alpha-Band unter Viloxazin-Einfluß eine geringfügige Energieabnahme, die aber zwischen Tag-1 u.10 central und occipital Signifikanzniveau erreichte(Graph.11 u. 12). Unter Amitriptylin konnte in der Rel. Auspr. keine relevante Energieveränderung festgestellt werden (Graph.3 u.4). Auch in der Dom. Amplitude nahm die Energie im Alpha-Band unter Viloxazin ab, zwischen Tag-1 und 10 war die Differenz central sogar signifikant (Graph.15 u.16); unter Amitriptylin hingegen beobachtete man eine-sich bis Tag 20 steigende-Energiezu-

nahme, die aber nicht signifikant war (Graph. 7 u. 8). In der Dom. Frequenz wurde unter Viloxazin bei visuell-morphologisch unauffälligem Kurvenverlauf im Alpha-Band central zwischen Tag-1 und 20 eine statistisch signifikante Differenz erreicht (Graph. 13).

Im Beta-Band kam es besonders im occipitalen Ableitungsbereich in der Abs. Auspr. unter Amitriptylin zu einer deutlichen Energiezunahme, während unter Viloxazin occipital bis Tag 20 ein geringer Energieabfall zu sehen war; beide Veränderungen waren nicht signifikant. In der Rel. Auspr. beobachtete man unter Viloxazin in beiden Ableitungsbereichen des Beta-Bandes eine Energiezunahme, die unter Amitriptylin nur bis Tag 10 auftrat. In der Dom. Ampl. wurden bis Tag 20 unter Amitriptylin sehr hohe Energiewerte im Beta-Band central und occipital erreicht, die aber keine Signifikanz aufweisen konnten. Im Gegensatz dazu sank die Energie in diesen Bereichen unter Viloxazin besonders central bis Tag 10 deutlich ab, aber ohne signifikant zu sein.

Es wurden also unter Amitriptylin keine Energiedifferenzen mit Signifikanzniveau festgestellt, während unter Viloxazin vier signifikante Veränderungen auftraten; diese wiederum wiesen keine Korrelation zu den Mittelwertsdifferenzen (in Prozent) zwischen Tag -1, 10 u. 20 auf. Gerade die ausgeprägte Energieabnahme im Alpha-Band in der Abs. Auspr. und die Zunahme im Beta-Band in der Rel. Auspr. der errechneten Mittel-

werte der EEG-Leistung unter Viloxazin erreichte bei der statistischen Auswertung kein Signifikanzniveau. Umgekehrt fällt auf, daß die signifikante Energieabnahme im Alpha-Band central nur eine unbedeutende zugehörige Energie-Mittelwertsdifferenz besaß. Die einzige Übereinstimmung der signifikanten Veränderungen mit der entsprechenden Mittelwertsdifferenz besteht in der Energieabnahme der Dom.Amplitude im Alpha-Band central.

4.2. CG-3509-Studie

4.2.1. Klinischer Eindruck

Der klinische Eindruck der bei allen beteiligten Patienten zu Ende geführten Studie erbrachte keinen Hinweis für eine überzeugende antidepressive Wirksamkeit von CG-3509: von 9 Patienten waren 2 deutlich gebessert, bei 6 Patienten kam es zu einer leichten vorübergehenden Besserung der depressiven Syndrome und 1 Patient ließ keine psychopathologischen Veränderungen unter dem Einfluß von CG-3509 erkennen.

4.2.2. Psychometrische Testmethoden

Im HAMD sanken die Mittelwerte der Ausgangsscores bis zum Tag 9 signifikant ab. Die Befindlichkeits-skalen ergaben während der Untersuchung keine signifikanten Veränderungen und im AMP-Schema konnte bis auf einen geringen Rückgang der Störungen der Vitalgefühle keine Besserung der depressiven Symptomatik festgestellt werden.

4.2.3. Quantitative Auswertung der EEG-Veränderungen unter dem Studienmedikament CG-3509

Die nach dem LEM-B-Programm (BIO-16-Analysator) computererrechneten EEG-Veränderungen beim CG-Patientenkollektiv wurden zunächst visuell-morphologisch beurteilt, anschließend nach festgelegten Bedingungen

in ihren Energiedifferenzen(Einzel- und Mittelwertsberechnungen in Prozent) im Vergleich zu Placebo hin untersucht.

4.2.3.1. Visuell-morphologische Beurteilung

Das Delta-Band zeigt nur in der Rel.Ausprägung eine Zunahme der Energie,in den übrigen Parametern ist unter CG-3509-Medikation keine Veränderung erkennbar.

Im Theta-Band tritt in der Relativen Ausprägung eine Abnahme der Energie ein;auch in der Dominanten Frequenz erkennt man eine- wenn auch nicht sehr ausgeprägte Energiereduktion.

Im Alpha-Band nimmt unter CG-3509-Therapie die Energie in der Absoluten und Relativen Ausprägung ab:

In der Abs. Ausprägung ist eine stetige,in der Relativen Ausprägung eine nur zu Beginn des jeweiligen Tages auftretende Energiereduktion zu beobachten.

In der Dominanten Frequenz fällt nur am Tag 4 eine geringe Energiezunahme im Alpha-Band auf und in der Dominanten Amplitude nimmt die Energie im Alpha-Band ab.

Das Beta-Band läßt unter CG-3509-Medikation sowohl in der Absoluten Auspr. wie auch in der Relativen Ausprägung eine Energieabnahme erkennen,wobei auffällt,daß während des Studienverlaufs (Tag 3 bis Tag 8) die Energie zum Zeitpunkt 1 des jeweiligen Ableitungstages kontinuierlich zunimmt.Diese Beobachtungen machen sich in der Absoluten und Relati-

ven Ausprägung sowie in der Dominanten Frequenz bemerkbar; insgesamt sinkt die Energie des Beta-Bandes in der Dominanten Frequenz im Verlauf der Studie ab.

4.2.3.2. EEG-Veränderungen des Patientenkollektivs der CG-3509-Studie im Vergleich zu Placebo.

Zur Objektivierung der Ergebnisse anhand der visuell-morphologischen Auswertung wurden die- durch Computeranalyse erhaltenen-EEG-Mittelwerte des CG-3509-Patientenkollektivs auf ihre prozentualen Energiedifferenzen hin untersucht. Hierbei wurden zur Überprüfung der Kurzzeitwirkung von CG-3509 die Energiewerte zum Zeitpunkt 2 bis 6 mit denen zum Zeitpunkt 1 des jeweiligen Ableitungstages verglichen. Für die Beurteilung der Wirkung von CG-3509 auf das EEG-Leistungsspektrum im Studienverlauf von Tag 3 (=Placebo) bis Tag 8 (Langzeitwirkung) verglich man die Energie der korrespondierenden Zeitpunkte zwischen den Tagen 3 und 4 sowie zwischen den Tagen 3 und 8 miteinander. Deutliche Energieveränderungen stellten sich dabei im Delta-, Alpha- und Beta-Band dar:

Das Delta-Band läßt am Tag 3 (=Placebo) in der Relativen Ausprägung keine eindeutige Energieveränderung erkennen. Am Tag 4 sieht man einen Energieanstieg (bis 31%), am Tag 8 stellt sich dieser nicht mehr so deutlich dar (bis 19%). Beim Vergleich der Tage 3, 4

und 8 untereinander beobachtet man einen - zu allen Zeitpunkten auftretenden - eindeutigen Energieanstieg zwischen Tag 3 und Tag 8(bis 24%). Das Alpha-Band zeigt in der Absoluten Ausprägung am Tag 3 auch keine konstante Energieveränderung;am Tag 4 wird eine Abnahme der Energie registriert,die nur zu Anfang des Tages ausgeprägt ist(bis 20%);am Tag 8 kann keine eindeutige Energieveränderung im Tagesverlauf beobachtet werden.Im Vergleich zu Tag 3 ist am Tag 4 bis zum Zeitpunkt 3 eine Energiereduktion zu sehen(bis 23%), die am Tag 8 noch deutlicher wird(bis 33%).

Das Beta-Band läßt in der Absoluten Ausprägung am Tag 3 starke Energieschwankungen erkennen,am Tag4 kommt es zu einem Absinken der Energie(bis45%) und bis Tag 8 ist ein weiterer Rückgang zu sehen(bis 60%). Beim Vergleich der Energiewerte zwischen den einzelnen Tagen erkennt man am Tag 4 eine Energiezunahme (bis 30%),am Tag 8 steigert sich diese bis 55%.Diesem Energieanstieg ist jedoch ein rasches Absinken im Tagesverlauf angeschlossen(vgl.mit den korrespondierenden Werten von Tag3 um etwa 40%).

Ähnlich aber nicht so ausgeprägt stellen sich die EEG-Veränderungen im Beta-Band in der Rel.Ausprägung dar: am Tag3 erfolgt nur eine unbedeutende Energieveränderung,am Tag4 und 8 nimmt die Energie zu allen Ableitungszeitpunkten deutlich ab(am Tag4 um 30%,am Tag8

um 45%). Beim Vergleich der Tage untereinander ist erst zwischen Tag 3 und 8 eine stetige Energieabnahme zu erkennen, wobei auch hier die Energie zum Zeitpunkt 1 vgl. mit den Vortagen angestiegen ist (bis 34%).

Entsprechend der visuell-morphologischen Beurteilung stellten sich zusammenfassend bei der Untersuchung der EEG-Energieveränderungen des CG-3509-Patientenkollektivs folgende Ergebnisse heraus:

Im Delta-Band wird in der Relativen Ausprägung eine Energiezunahme beobachtet (zwischen Tag 3 und 8 bis 25%).

Im Alpha-Band sieht man in der Absoluten Ausprägung eine Abnahme der Energie (zwischen Tag 3 und 8 bis 25%).

Im Beta-Band erfolgt sowohl in der Absoluten als auch in der Relativen Ausprägung eine Energieabnahme (am deutlichsten in der Absoluten Ausprägung, hier um mehr als 40%). Auffallend ist im Beta-Band die während des Studienverlaufs ansteigende Energie zum Zeitpunkt 1.

Verglichen mit den Energieveränderungen der EEG-Parameter des CG-3509-Patientenkollektivs wurden im folgenden die EEG-Veränderungen der an der CG-3509-Studie beteiligten Einzelpersonen untersucht. Auch hier wurde unterschieden zwischen einer Kurzzeitwirkung während der fünfstündigen Ableitungsdauer und der CG-3509-Wirkung auf das EEG-Leistungsspektrum nach fünftägiger Verabreichung des Medikaments.

2.3.3. EEG-Veränderungen unter CG-3509 Medikation der an der Studie beteiligten Einzelpersonen

- Kurzzeitwirkung von CG-3509 auf das EEG-Leistungsspektrums während eines Tagesverlaufs (Tag 3, 4 und 8, wobei Tag 3 = Placebo):

Die Energiewerte der Zeitpunkte 2 bis 6 wurden mit dem des Zeitpunktes 1 verglichen und der Unterschied in Prozent errechnet.

Als Bedingung für diese Untersuchung galt:

Die Energieveränderung gilt als eindeutig, wenn:

1. mindestens 4 der 5 Tageswerte (Zeitpunkt 2-6) um mehr als 20% vom Zeitpunkt 1 abweichen.
2. mindestens 1 Tageswert um mehr als 20% und mindestens 2 weitere um mehr als 15% vom Zeitpunkt 1 abweichen.
3. mindestens 1 Tageswert um mehr als 20% und mindestens 4 weitere um mehr als 10% vom Zeitpunkt 1 abweichen, wobei die Abweichung selbstverständlich gleichsinnig sein muß.

Ergebnisse:

Bei einer Übereinstimmung der Veränderungen der Energie bei mindestens 4 der 7 Patienten wurden in der Absoluten und Relativen Ausprägung folgende Ergebnisse erreicht: Eine eindeutige Energiezunahme konnte in der Absoluten und Relativen Ausprägung im Theta-Band am Tag 3 und Tag 8 festgestellt werden. Eine eindeutige Energieabnahme sah man in der Relativen Ausprägung im Beta-Band am Tag 4. Unveränderte Energiewerte im Tagesverlauf wurden festgestellt:

In der Absoluten Ausprägung im Theta-Band am Tag 4 und Tag 8,
in der Absoluten Ausprägung im Alpha-Band am Tag 3 und Tag 4,
in der Relativen Ausprägung im Delta-Band am Tag 3,
alle übrigen Parameter ließen bei den 7 untersuchten Patienten weniger als 4 gleichsinnige Verlaufsrichtungen der Energiedifferenzen erkennen.

- Der Einfluß von CG-3509 auf das EEG-Leistungsspektrum
nach fünftägiger Verabreichung:

Hierbei wurden die Energiewerte der korrespondierenden Zeitpunkte zwischen den Tagen 3,4 und 8 miteinander verglichen und die Unterschiede zu Tag 3(=Placebo) in Prozent ausgedrückt.

Bedingungen:

++ = deutliche Zunahme(zu jedem Zeitpunkt hat die Energie vgl. mit Tag 3 zugenommen)

+ = Zunahme(Zeitpunkt 1 oder 6 erfüllt nicht die oben genannte Bedingung)

oder (ein anderer Zeitpunkt erfüllt nicht die o.g. Bedingung, Abweichung jedoch weniger als 1%)

oder (Zeitpunkt 1 und 2 oder 5 und 6 erfüllen nicht o.g. Bedingungen, Abweichung weniger als 5%)

(+) = geringe Zunahme(Zeitpunkt 1 und 6 und ein weiterer erfüllen nicht o.g. Bedingung, Abweichung des weiteren Zeitpunkts weniger als 1%)

0 = Keine Veränderung(Bei Nicht-Erfüllen der o.g. Bedingungen)

Ergebnisse:

Unter Berücksichtigung der aufgeführten Bedingungen fanden sich bei der Untersuchung der EEG-Leistungsspektrumveränderungen der 7 einzelnen Patienten in der Absoluten und Relativen Ausprägung central im Verlauf der Studie folgende Ergebnisse:

Das Delta-Band zeigt weder in der Absoluten noch in der Relativen Ausprägung eine Energieveränderung während des Studienverlaufs.

Im Theta-Band ist in der Absoluten Ausprägung von Tag 3 bis Tag 4 bei vier Patienten eine Energiereduktion festzustellen, dies ist bis Tag 8 nur noch bei 3 Patienten zu beobachten. Auch in der Relativen Ausprägung kommt es im Theta-Band zu einer Energieabnahme, von Tag 3 bis Tag 4 bei 3 Patienten, von Tag 3 bis Tag 8 nur noch bei 1 Patienten deutlich, bei einem weiteren mäßig ausgeprägt.

Im Alpha-Band sieht man in der Absoluten Ausprägung von Tag 3 bis Tag 4 bei 3 Patienten einen Rückgang der Energie im EEG-Leistungsspektrum, 3 weitere Patienten zeigen keine Energieveränderung. Von Tag 3 bis Tag 8 beobachtet man nur noch bei 2 Patienten eindeutig abnehmende Energiewerte, 5 weitere Patienten zeigen keine wesentlichen Veränderungen. In der Relativen Ausprägung ist im Alpha-Band während des gesamten Studienverlaufs keine eindeutige Energieveränderung zu erkennen.

Im Beta-Band nimmt die Energie in der Absoluten Ausprägung central von Tag 3 bis Tag 4 bei 2 Patienten eindeutig ab, bei 2 weiteren Patienten eindeutig zu und bei 3 weiteren ist keine Energieveränderung zu erkennen. Die Relative Ausprägung zeigt bei 6 Patienten während des gesamten Studienverlaufs keine wesentlichen Energieunterschiede im Beta-Band.

Wie in der Amitriptylin-Viloxazin-Studie wurden auch in der CG-3509-Studie zur Veranschaulichung der interindividuellen Vielfalt von EEG-Spektren Einzelfallbeispiele aufgeführt; siehe hierzu Graphiken 23-26.

Bei den oben beschriebenen Energieveränderungen im EEG der 7 Patienten fällt auf, daß die Absolute Ausprägung wesentlich deutlichere Energieveränderungen aufweist als die Relative Ausprägung.

Wenn man die Untersuchungsergebnisse der EEG-Veränderungen der Einzelpersonen mit denen des Patientenkollektivs unter CG-3509-Einfluß vergleicht, werden gleichsinnige Veränderungen nur im Alpha- und Beta-Band gefunden:

Im Alpha-Band kommt es zu einem Absinken der Energie in der Abs. Auspr., wobei die Einzelwerte dies weniger deutlich zeigen als die Mittelwerte des Patientenkollektivs.

Im Beta-Band beobachtet man bei beiden Untersuchungen eine Energieabnahme im Tages- und Studienverlauf. Die übrigen Frequenzbänder ließen in den 4 Parametern

keine nennenswerte Energieveränderung erkennen.
Es muß erwähnt werden, daß beim Vergleich der EEG-
Leistungsspektren der Einzelpersonen der CG-3509-
Studie untereinander sehr große interindividuelle
Unterschiede bzgl. der Energiewerte unter Placebo
bestanden. Teilweise konnten am Tag 3 in den vier
Frequenzbändern zum Zeitpunkt 1 Energiedifferenzen
von mehr als 85% zwischen den einzelnen Patienten
festgestellt werden (Tag 3= Placebo).

5. Diskussion

5.1. Vergleich der quantitativen EEG-Analyse der drei Studienmedikamente

Die vorliegende quantitative Pharmako-EEG-Studie mit Amitriptylin gegen Viloxazin im Doppelblindversuch zeigte, daß unter Amitriptylin sowohl in der Absoluten Ausprägung als auch in der Dominanten Amplitude eine Zunahme der Energie stattgefunden hat und zwar sowohl in den langsamen als auch schnellen Frequenzen.

Unter Viloxazin ist in der Abs.Auspr. eine Abnahme der Energie besonders im Alpha-Frequenzbereich ,in der Rel. Auspr. eine Zunahme der Leistung im Beta-Band und in der Dom.Amplitude eine Energiesabnahme im Alpha- und Beta-Frequenzbereich zu beobachten. Eine statistische Signifikanz tritt beim Vergleich der Energiedifferenzen zwischen Tag-1 und 10 bzw. Tag-1 und 20 nur in 4 Fällen auf; bei der visuell-morphologischen Auswertung zeigen gerade diese Vergleichswerte keine nennenswerten Aktivitätsveränderungen.

In der CG-3509-Studie erbrachte die vergleichende Betrachtung der EEG-Veränderungen der Gesamtpopulation mit denen der Einzelpersonen in der Absol. Ausprägung ein geringes Absinken der Energie im Alpha- und Beta-Band, wobei im Alpha-Band die Differenzen der EEG-Einzelwerte weniger deutlich ausgeprägt sind als die Durchschnittswerte der gesam-

ten Studienteilnehmer. In der Rel. Auspr. wurde eine Energiezunahme im Delta-Band beobachtet.

Die Ergebnisse der Amitriptylin-Viloxazin-Studie stimmen in ihren wesentlichen EEG-Parameter-Veränderungen mit denen anderer Autoren überein (9,41,83), wobei die Energieabnahme im Alpha-Band der Absoluten und Relativen Ausprägung unter Viloxazin im Vordergrund steht, die Energiezunahme in den langsamen und schnellen Frequenzen die wesentliche EEG-Veränderung unter Amitriptylin-Einfluß darstellt.

Diese Unterschiede im EEG-Muster unter Viloxazin und Amitriptylin könnten unter anderem durch die unterschiedlich stark sedierende Komponente bedingt sein. Amitriptylin ist als Antidepressivum mit deutlich sedierender Wirkung bekannt während über Viloxazin diesbezüglich nichts eindeutiges berichtet wird. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen ist die Zunahme von mittelraschen Betafrequenzen gerade unter den Tranquilizern und Anxiolytika besonders charakteristisch (81), während die Abnahme der Energie im Alpha-Band erst bei höherer Dosierung deutlich wird.

5.2. Die Bedeutung verschiedener Faktoren, die unabhängig vom pharmakogenen Einfluß auf das EEG wirken

Im Rahmen der quantitativ erfaßbaren EEG-Veränderungen durch die in unserer Studie geprüften Antidepressiva sind mehrere grundlegende Faktoren zu berücksichtigen, denen-unabhängig vom pharmakogenen Einfluß auf

des EEG - eine Bedeutung zukommt bei der Beurteilung des EEG-Leistungsspektrums; es handelt sich hierbei um:

- dosisabhängige Unterschiede der EEG-Muster
- die Vigilanz und ihre Wirkung auf die EEG-Muster
- anticholinerge Eigenschaften der Antidepressiva und ihre Wirkungen auf die EEG-Muster
- die Blutspiegel der Antidepressiva und ihre Beziehung zu den EEG-Mustern

5.2.1. Dosisabhängige EEG-Muster

Ein bedeutsamer Unterschied in den EEG-Veränderungen zwischen Akut- und Langzeitverabreichung von Amitriptylin wurde von Itil(53) und Serra et al.(87) bereits beschrieben. Eine vorübergehende Zunahme im Alpha-Band der Abs. Auspr. bei Kurzzeit- oder i.v.-Verabreichung von Amitriptylin wird von einer Energieabnahme bei chronischer Applikation abgelöst; dies bestätigen auch unsere Ergebnisse. Diese Beobachtungen könnten unter anderem Ausdruck einer Abschwächung des sedativen Effekts unter Langzeitbehandlung sein.

In unserer Studie wurde Schwerpunkt auf die Langzeitveränderungen der EEG-Parameter durch Amitriptylin und Viloxazin gelegt. Die insgesamt 21-tägige Verabreichung von Amitriptylin bzw. Viloxazin verlief in steigender Dosierung. Es ließen sich keine

entscheidenden Unterschiede im Pharmako-EEG zwischen den beiden Dosierungszeiträumen feststellen. Auffallend war unter Viloxazin lediglich die gegen-sinnige EEG-Veränderung von der Abs.Auspr. im Alpha-Band und der Rel.Auspr. im Beta-Band: einer Abschwächung der EEG-Veränderungen am Tag 10 und 20 vgl. mit Tag-1 (=Placebo) der Abs.Auspr. im Alpha-Band entsprach eine Zunahme der EEG-Veränderungen im Beta-Band und umgekehrt. Diese Beobachtung ist möglicherweise einer Abhängigkeit der Rel. Auspr. im Beta-Frequenzbereich von dem in unserem Falle Überwiegen der Abs.Auspr. im Alpha-Frequenzbereich zuzuordnen.

5.2.2. Die Vigilanz und ihre Wirkung auf die EEG-Muster

Über Vigilanz-abhängige EEG-Muster ist von verschiedenen Autoren, unter anderem auch in Studien über die Placebo-Wirkung auf das EEG, berichtet worden. Nach Placeboverabreichung aufgetretene EEG-Veränderungen werden nur im Delta- und Alpha-Bereich gesehen. Man vermutet hier gegensinnige Reaktionen, da in der Relativen Ausprägung in diesen Frequenzbändern eine größere Vigilanzabhängigkeit registriert wird (66). In diesem Zusammenhang werden auch neue definierte Frequenzbandeinteilungen zur Ausschaltung dieser bekannten Veränderungen diskutiert. In unserer Studie konnte die Placebo-bedingte Profiländerung des EEG weitgehend vermieden werden, da sie unter Placebo-kontrolle durchgeführt wurde. Es treten jedoch gerade unter Thymoleptika Vigilanzveränderungen auf, die

sich durch das vermehrte Auftreten subvigiler Phasen charakterisieren lassen. Herrmann beschrieb die bereits von Bente(17) erwähnten EEG-Veränderungen durch Vigilanzminderung als Auftreten schnellerer Frequenzen, die den langsamen Frequenzen aufgelagert sind. In der Relativen Ausprägung steht die Aktivitätszunahme im Vordergrund. Diesen Beobachtungen zufolge ist eine Beeinflussung des EEG durch Amitriptylin im Sinne einer Energiezunahme der Rel. Auspr. im Beta-Band durch vermehrtes Auftreten subvigiler Phasen zu diskutieren.

5.2.3. Anticholinerge Eigenschaften der Antidepressiva und ihre Wirkung auf die EEG-Muster

Eine weitere Überlegung ergibt sich aus den anticholinergen Wirkungen der Thymoleptika, die durch Zunahme von Delta-, Theta- und Betafrequenzen, Abnahme der Alphafrequenz sowie durch Zunahme der Durchschnittsfrequenz, Frequenzvariabilität und rascher Betafrequenzen außerdem durch Amplitudenabnahme gekennzeichnet ist. Einzelne Antihistaminika zeigen ein ganz ähnliches Bild der EEG-Veränderungen wie Antidepressiva, so daß Saletu sogar die Frage stellt, inwieweit ein solches Pharmako-EEG-Profil nicht eine anticholinerge Wirkung reflektiert, die sowohl Antihistaminika als auch Thymoleptika gemeinsam besitzen(70,82). Dieser Vermutung stehen jedoch die Untersuchungsergebnisse über

Mianserin entgegen, das aufgrund seiner EEG-Veränderungen als Antidepressivum klassifiziert wurde, dem anticholinerge Wirkungen weitgehend fehlen(57).

Wir konnten unter Amitriptylin eine deutlichere Zunahme der Beta-Aktivität beobachten als unter Viloxazin. Diese EEG-Veränderung würde mit den- vgl. mit Viloxazin wesentlich stärkeren-anticholinergen Nebenwirkungen des Amitriptylin in Einklang stehen.

5.2.4. Blutspiegel von Antidepressiva und ihre Beziehungen zu EEG-Mustern

Obwohl eine Abhängigkeit der psychopharmakologischen Wirkung und des EEG-Profiles vom Blutspiegel des Amitriptylin denkbar wäre, konnten weder in unserer Studie noch in der Literatur eindeutige Beziehungen zwischen Dosis von Amitriptylin oder Viloxazin und entsprechenden EEG-Veränderungen hergestellt werden. In die Blutspiegelmessung geht jedoch der durch Blutdruck und vasculäre Eigenschaften beeinflusste cerebrale Gefäß- und Strömungswiderstand nicht ein, der entscheidend die Bioverfügbarkeit des Medikaments mitbestimmt. Obwohl unter Amitriptylin-Therapie die antidepressive (im Ggs. zur sedativen und anticholinergen) Wirkung erst einige Wochen nach kontinuierlicher oraler Zufuhr einsetzt und die vgl. mit Viloxazin lange HWZ (ca. 45 h) eine verzögerte Stabilisierung der cerebralen Verfügbarkeit erwarten läßt, konnten wir im Pharmako-EEG-Profil zu den beiden Ableitungszeitpunkten (Tag 10 u. 20) keine wesentlichen Dif-

ferenzen erkennen. Vielmehr stand die intraindividuelle Stabilität des EEG-Profiles sowohl unter Amitriptylin als auch unter Viloxazin im Vordergrund.

5.3. EEG-Profil und antidepressive Potenz der drei Studienmedikamente

5.3.1. Klinischer Eindruck der antidepressiven Potenz von CG-3509 und die Beziehung zum EEG-Profil

Unter Anwendung des zur klinischen Prüfung bestimmten neuen Präparates CG-3509 beobachtete man sowohl in der visuell-morphologischen Auswertung als auch in der vergleichenden Untersuchung der EEG-Veränderungen der Gesamtpopulation und Einzelpersonen der Studie nur geringe Veränderungen im EEG, die sich als Zunahme der Energie im Delta-Band in der Relativen Ausprägung, im Beta-Band in der Absoluten Ausprägung und als Abnahme der Energie in der Abs. Auspr. im Alpha-Band äußerten.

Da sowohl der klinische Eindruck als auch die quantitativen EEG-Veränderungen im Leistungsspektrum unter CG-3509 keine relevanten Ergebnisse in der Varianzanalyse erwarten ließen, verzichteten wir bei diesem Medikament auf eine weiterführende statistische Untersuchung. In der CG-3509-Studie fiel -vgl. mit der Amitriptylin/Viloxazin-Studie insbesondere die enorme Differenz der interindividuellen EEG-Ausgangswerte

auf, die teilweise eine Abweichung um mehr als 85% zeigten. Aus diesem Grunde sind die Pharmako-EEG-Ergebnisse unter CG-3509, die wir durch Mittelwertanalyse erhielten, wegen der hohen Standardabweichung (niedrige Studienteilnehmerzahl) nur bedingt als Ausdruck des CG-3509-Einflusses auf das EEG zu interpretieren. Unsere Ergebnisse lassen das TRH-Analogon CG-3509 nicht eindeutig nach seinem EEG-Profil klassifizieren.

5.3.2. Klinischer Eindruck der antidepressiven Potenz von Amitriptylin und Viloxazin und ihre Beziehung zum EEG-Profil.

Der klinische Eindruck über die Wirksamkeit von Amitriptylin und Viloxazin vgl. mit CG-3509 läßt eine stärkere antidepressive Potenz der erstgenannten Medikamente vermuten: Unter Amitriptylin zeigten von 7 Patienten 2 eine deutliche Remission, unter CG-3509 ließen von 9 Patienten 2 eine angedeutete Besserung des allgemeinen psychopathologischen Eindrucks erkennen. Umgekehrt kam es unter CG-3509 bei 6 Patienten zu keiner erkennbaren Besserung der depressiven Symptome, unter Amitriptylin traten 2 und unter Viloxazin 1 therapierefraktärer Fall auf. Ein Unterschied im Therapieerfolg zwischen Involutionen und endogenen Depressionen konnte nicht festgestellt werden.

5.4. Klassifikationsmöglichkeit psychotroper Substanzen

Die vorliegenden EEG-Veränderungen unter Verabreichung von Amitriptylin bestätigten erneut das bekannte, durch diesen charakteristischen Vertreter der Thymoleptika induzierte EEG-Profil:

Zunahme der Delta- und Theta-Aktivität verbunden mit Zunahme der Beta-Aktivität und aufgelagerten schnellen Wellen.

Das kaum sedativ wirkende Viloxazin geht im wesentlichen mit Energieabnahme im Alpha-Bereich einher, während keine Zunahme der Betafrequenz-Aktivität eintritt. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen in der Literatur, nach denen eine Zunahme der mittelfrequenten Frequenzen insbesondere unter sedativ wirkenden Pharmaka beobachtet wird.

Die unter CG-3509-Einfluss eingetretene Abnahme der Alpha-Aktivität, die bei Auswertung der EEG-Veränderungen der Einzelpersonen nicht konstant zu sehen war und den übrigen ebenfalls nicht reproduzierbaren Energiedifferenzen im Theta- und Beta-Band läßt eine Einordnung dieses Präparates in eine Gruppe psychotroper Substanzen nicht sicher zu, zumal durch die hohen Ausgangsvarianzen der EEG-Werte der relativ kleinen Population eine sehr hohe Standardabweichung auftrat.

Die Untersuchungsergebnisse der EEG-Profile unter den Studienmedikamenten Amitriptylin und Viloxazin bestätigten die von vielen Autoren (10, 34, 36, 51, 52, 56,

85,86) postulierte Klassifikationsmöglichkeit psychotroper Substanzen entsprechend der induzierten EEG-Veränderungen. Da der Therapieverlauf bei psychiatrischen Erkrankungen -wie eingangs bereits besprochen- einer Vielzahl verschiedener Einflüsse unterliegt, fällt dem Pharmako-EEG als sensibles Instrument zur Entdeckung eines pharmakoinduzierten Effektes auf das ZNS eine besonders wichtige Rolle zu. Allerdings muß betont werden, daß die in unserer EEG-Studie gewonnenen statistischen Ergebnisse aufgrund des geringen Untersuchungsmaterials nur mit Vorbehalt eine allgemeine Aussage und Bewertung der centralen Wirksamkeit der geprüften Medikamente zulassen.

6. Zusammenfassung

In unserer Studie wurden drei Antidepressiva anhand ihres EEG-Profiles miteinander verglichen, wobei Amitriptylin in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie als bekanntes tricyclisches Antidepressivum dem noch nicht lange eingeführten "bicyclischen" Viloxazin gegenübergestellt wurde (20 Tage-Verlauf). Zum anderen wurde das Pharmako-EEG-Profil eines noch in klinischer Prüfung befindlichen Präparates: CG-3509 untersucht, das in der Vorstellung eines neuen TRH-Analogons synthetisiert wurde.

Amitriptylin wurde bereits in vielen Pharmako-EEG-Studien behandelt und ist als Antidepressivum mit stark sedativer und anticholinergischer Komponente und langer HWZ (ca. 45 h) bekannt. Diese Eigenschaften machten den Vergleich mit Viloxazin um so interessanter, welches kaum sedierende oder anticholinerge Begleitwirkungen besitzen soll und eine sehr kurze HWZ (ca. 3 h) hat. Anhand der EEG-Veränderungen im 20-Tage-Kurvenverlauf sollten insbesondere Unterschiede zwischen Wirkdauer, Dosis (Toleranz), Begleitwirkungen (Einfluß auf Vigilanz, anticholinerge Effekte) diskutiert werden, weiterführend stellt sich das Problem der Klassifizierbarkeit central wirksamer Pharmaka anhand ihres EEG-Profiles.

Wir stellten die neue antidepressive Substanz CG-3509 ebenfalls dem Amitriptylin gegenüber und versuchten

anhand der EEG-Veränderungen unter Kurz- und Langzeitwirkung das CG-3509 einer der verschiedenen Gruppen von Antidepressiva (z.B. Thymoleptika, Thym-eretika oder den Psychostimulantien) zuzuordnen. Wir verabreichten Amitriptylin bzw. Viloxazin oral 14 Patienten mit depressivem Syndrom placebokontrolliert über 22 Tage. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 52,7 J. Die EEG-Profile vor dem 1. Verumtag wurden denen des 10. und 20. Medikationstages gegenübergestellt. Die mittlere Amitriptylin-Dosierung im ersten Zeitraum lag bei 110 mg tgl., von Viloxazin bei 220 mg tgl., im zweiten Zeitraum wurde Amitriptylin in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 150 mg, Viloxazin von 300 mg verabreicht.

An der CG-3509-Studie beteiligten sich 9 Patienten im Alter von durchschnittlich 42 J. CG-3509 wurde nach Placebokontrolle und TRH-Test in einer Dosis von 600 µg 3 mal tgl. intravenös gegeben; wir untersuchten zentrale Kurzzeitwirkungen mithilfe von 6 EEG-Ableitungen innerhalb von 4 h während eines Tages und Langzeitwirkungen durch EEG-Ableitungen am Tag 3, 4, und 8.

Die EEG-Daten wurden der Spektralanalyse durch den Computer BIO 16 nach dem LEM-B-Programm unterworfen und mit Varianzanalyse und T-Test (außer CG-3509) weiterverarbeitet. Weiterhin erfolgten alle 2 Tage RR- und Pulskontrolle sowie Plasmaspiegelmessungen (am 5. 6. 10. 11. 21. u. 22. Tag) von Amitriptylin und Nortriptylin (dem Hauptmetaboliten des Amitriptylin) sowie

von Viloxazin.

Es wurden folgende wesentliche Untersuchungsergebnisse erzielt:

1. EEG-Veränderungen unter den 3 Studienmedikamenten
 - Amitriptylin bewirkt eine Zunahme von langsamen und raschen Frequenzen sowie der Dom.Amplitude und eine geringe Abnahme von Alpha-Aktivität
 - Viloxazin bewirkt eine starke Abnahme der Alpha-Aktivität sowie eine Abnahme der Dom.Amplitude
 - CG-3509 bewirkt eine geringe Abnahme von Alpha-Aktivität
2. Blutspiegeluntersuchungen während der Amitriptylin-Viloxazin-Studie ließen keine Korrelation mit den entsprechenden EEG-Profilen erkennen.
3. Zwischen den beiden Dosierungszeiträumen der Amitriptylin-Viloxazin-Studie fanden sich keine Unterschiede in der Beeinflussung der EEG-Spektralparameter, so daß wir nach dem Pharmako-EEG-Profil kein Dosis-Wirkungskorrelat oder Hinweise für kurz- oder langzeitspezifische Begleitwirkungen (z.B.sedative, z.B. anticholinerge Effekte) feststellen konnten. Ähnliche Ergebnisse erhielten wir in der CG-3509-Studie.

Nach unseren Untersuchungen unterscheidet sich das EEG-Profil des Amitriptylin von dem des Viloxazin vor allem durch die Zunahme schneller Frequenzen, die bei den Thymoleptika mit sedativer Komponente zu beobachten ist. Hier könnten wir eine Bestätigung der kli-

nischen Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten durch das EEG-Profil finden. Das unter CG-3509-Einfluß erhaltene EEG besitzt wegen der geringen, inkonstanten Veränderungen nicht genügend Aussagekraft, um eine Klassifizierung des Medikamentes vorzunehmen.

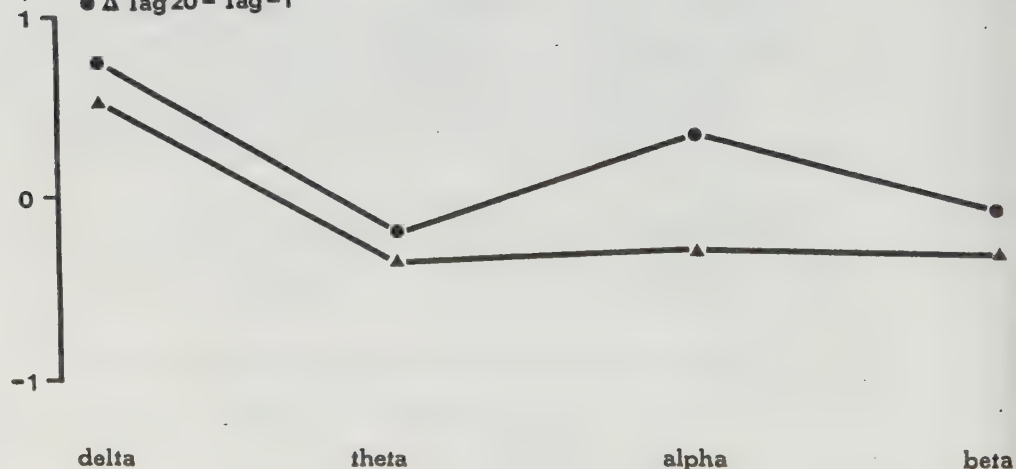
- Amitriptylin ist als tricyclisches Antidepressivum aus der Gruppe der Thymoleptika mit deutlich sedativem Effekt insbesondere für agitierte Depressionen geeignet.
- Viloxazin sollte wegen der fehlenden sedierenden Komponente vor allem bei gehemmt-depressiven Individuen eingesetzt werden.
- CG-3509 ist aufgrund seiner EEG-Wirkung nicht als Antidepressivum zu kennzeichnen und kann im Einklang mit klinischen Ergebnissen nicht als solches empfohlen werden.

Die Möglichkeit der Einteilung von Psychopharmakagruppen durch das EEG wird durch die Amitriptylin-Viloxazin-Studie bestätigt. Es ist anzunehmen, daß in Zukunft durch die Entdeckung weiterer neuer Psychopharmaka eine Vorhersage der klinischen Wirksamkeit anhand des EEG-Profiles immer exakter wird und die Erkennung eines unbekannten Psychopharmakons durch sein spezifisches EEG-Muster ermöglicht wird.

AMITRIPTYLIN**ABSOLUTE AUSPRÄGUNG****CENTRAL**

▲ ▲ Tag 10 - Tag -1

● ▲ Tag 20 - Tag -1



Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Amitriptylin-Medikation vgl. mit Placebo im 20-Tage-Studienverlauf

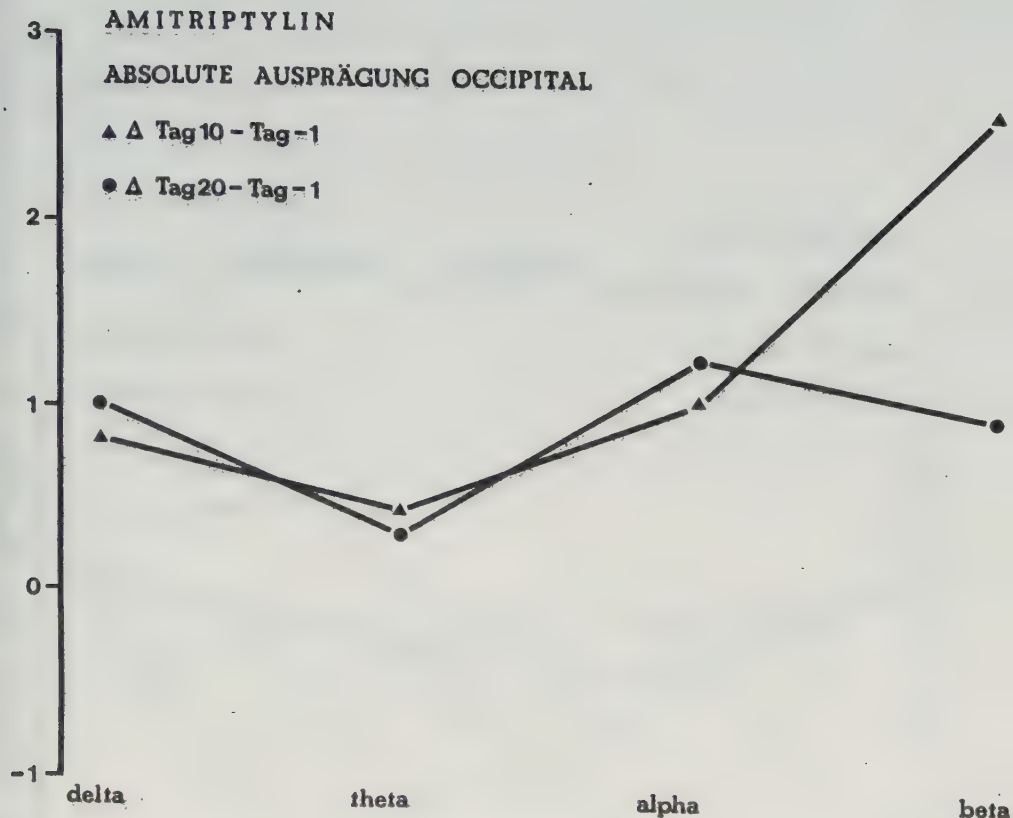
- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder:

Delta-Band: 1-3,75Hz; Theta-B.: 4-7,75Hz; Alpha-B.: 8-13,75Hz; Beta-B.: 14-30Hz

- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Absoluten Ausprägung central zwischen Tag10 und Tag-1(=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar.

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

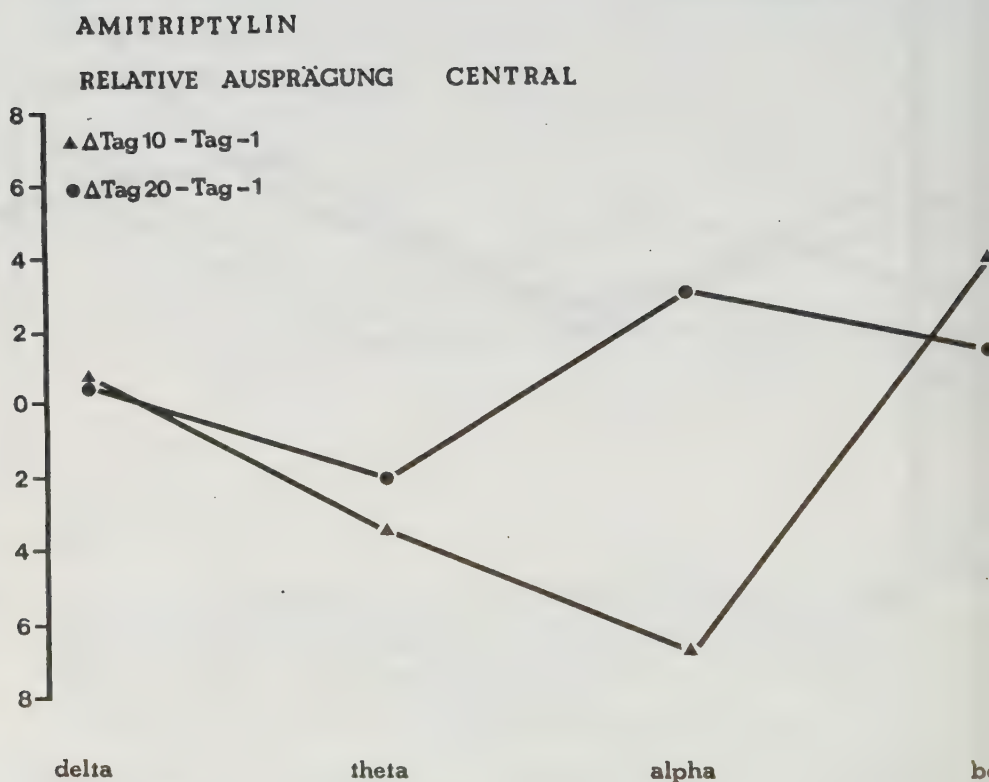
Dosierung von Amitriptylin: mittlere Dosierung zwischen Tag-1(=Placebo) und Tag10(=10.Med.-tag): 110 mg/d
mittlere Dosierung zwischen Tag10 und Tag20(=20.Medikationstag): 150 mg/d



Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Amitriptylin-Medikation vgl.mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder(Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Absoluten Ausprägung occipital zwischen Tag 10 und Tag-1(=Placebo) sowie zwischen Tag20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.1.

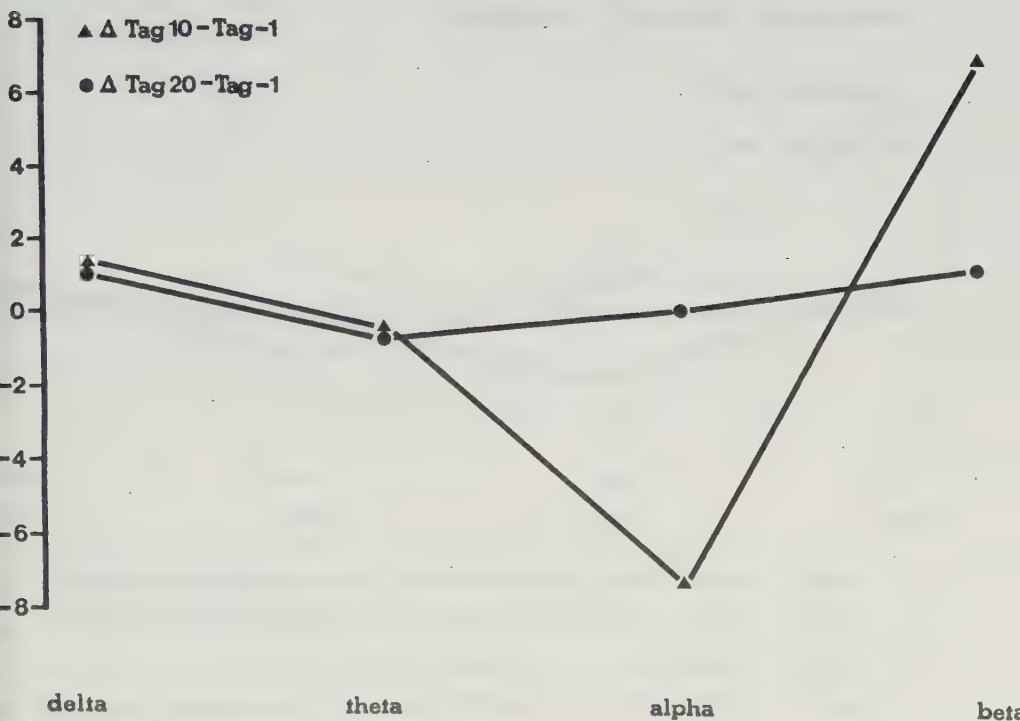
Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.



Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Amitriptylin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Relativen Ausprägung central zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.1

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

AMITRIPTYLIN**RELATIVE AUSPRÄGUNG****OCCIPITAL**

Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Amitriptylin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzwerte der Relativen Ausprägung occipital zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.1.

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

AMITRIPTYLIN

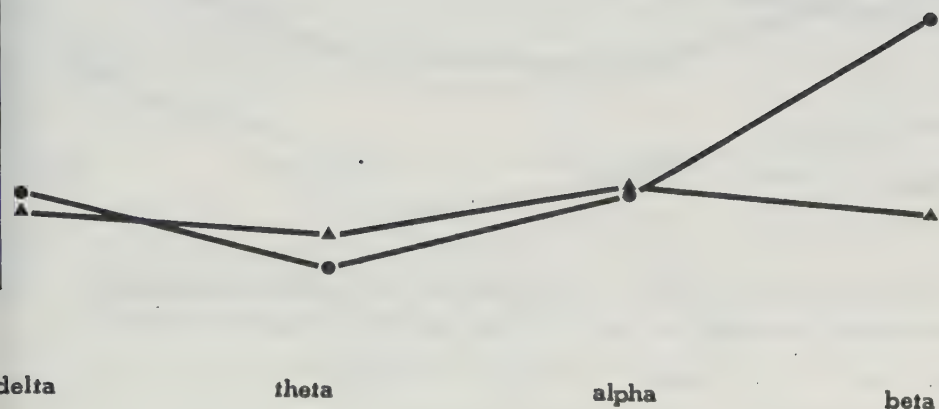
DOMINANTE FREQUENZ CENTRAL

▲ Δ Tag 10 - Tag -1● Δ Tag 20 - Tag -1

Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Amitriptylin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Frequenz central zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.1.

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

AMITRIPTYLIN**DOMINANTE FREQUENZ OCCIPITAL**▲ Δ Tag 10 - Tag-1● Δ Tag 20 - Tag-1

graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter
 amitriptylin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf
 die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder(Einteilung siehe Abb.1)

die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Frequenz
 occipital zwischen Tag 10 und Tag-1(=Placebo) sowie zwischen Tag 20
 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.1.

bersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die
 vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

AMITRIPTYLIN

DOMINANTE AMPLITUDE CENTRAL

▲ Δ Tag 10 - Tag -1● Δ Tag 20 - Tag -1

Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Amitriptylin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Amplitude central zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.1

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

AMITRIPTYLIN**DOMINANTE AMPLITUDE OCCIPITAL**▲ Δ Tag 10 - Tag -1● Δ Tag 20 - Tag -1

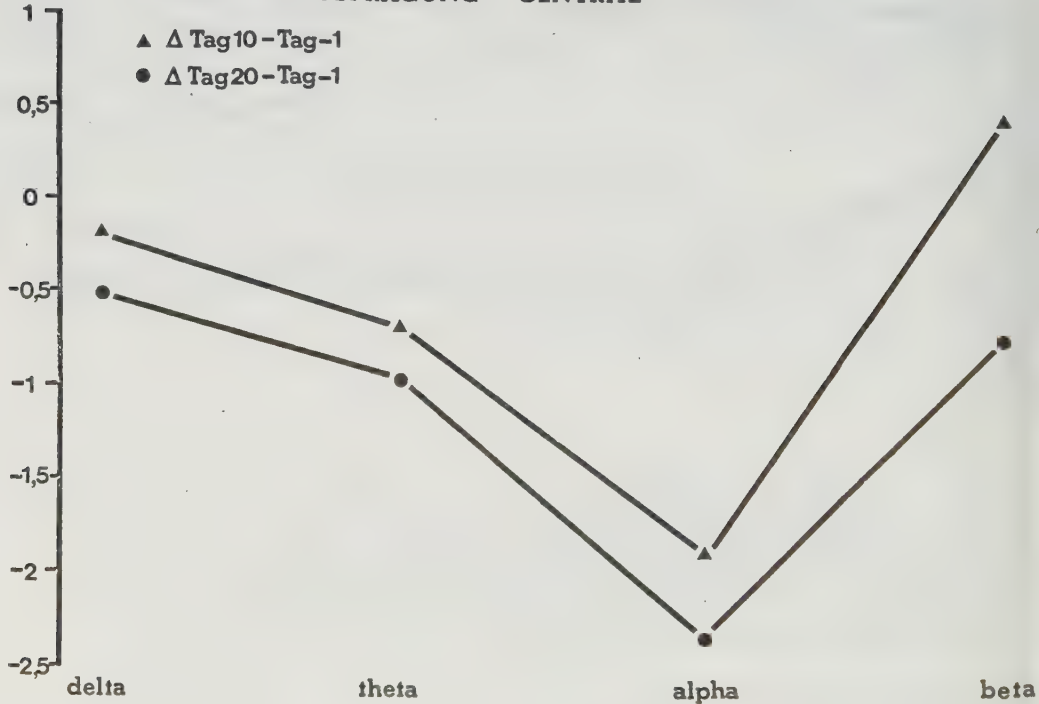
Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Amitriptylin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Amplitude occipital zwischen Tag10 und Tag-1 (=Placebo) sowie zwischen Tag20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.1.

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

VILOXAZIN

ABSOLUTE AUSPRÄGUNG CENTRAL



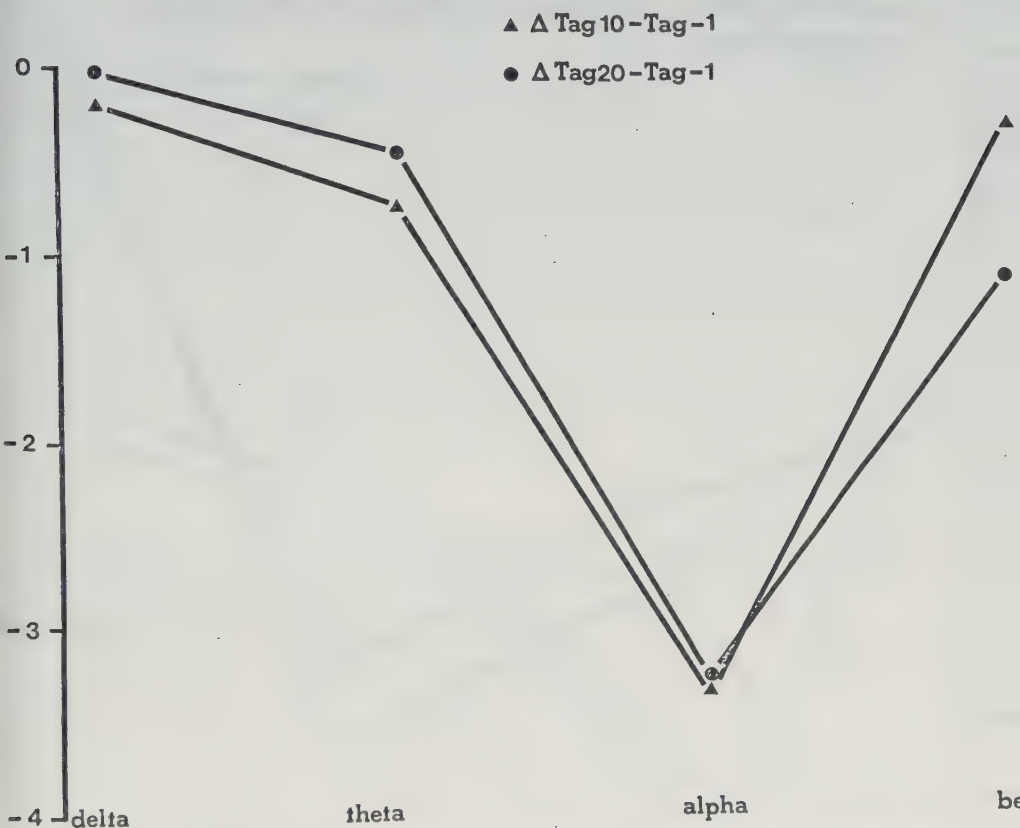
Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Viloxazin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Absoluten Ausprägung central zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar;

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

Dosierung von Viloxazin: mittlere Dosierung zwischen Tag -1 (=Placebo) und Tag 10 (=10. Medikationstag): 220 mg/d
mittlere Dosierung zwischen Tag 10 und Tag 20 (=20. Medikationstag): 300 mg/d

VILOXAZIN ABSOLUTE AUSPRÄGUNG OCCIPITAL



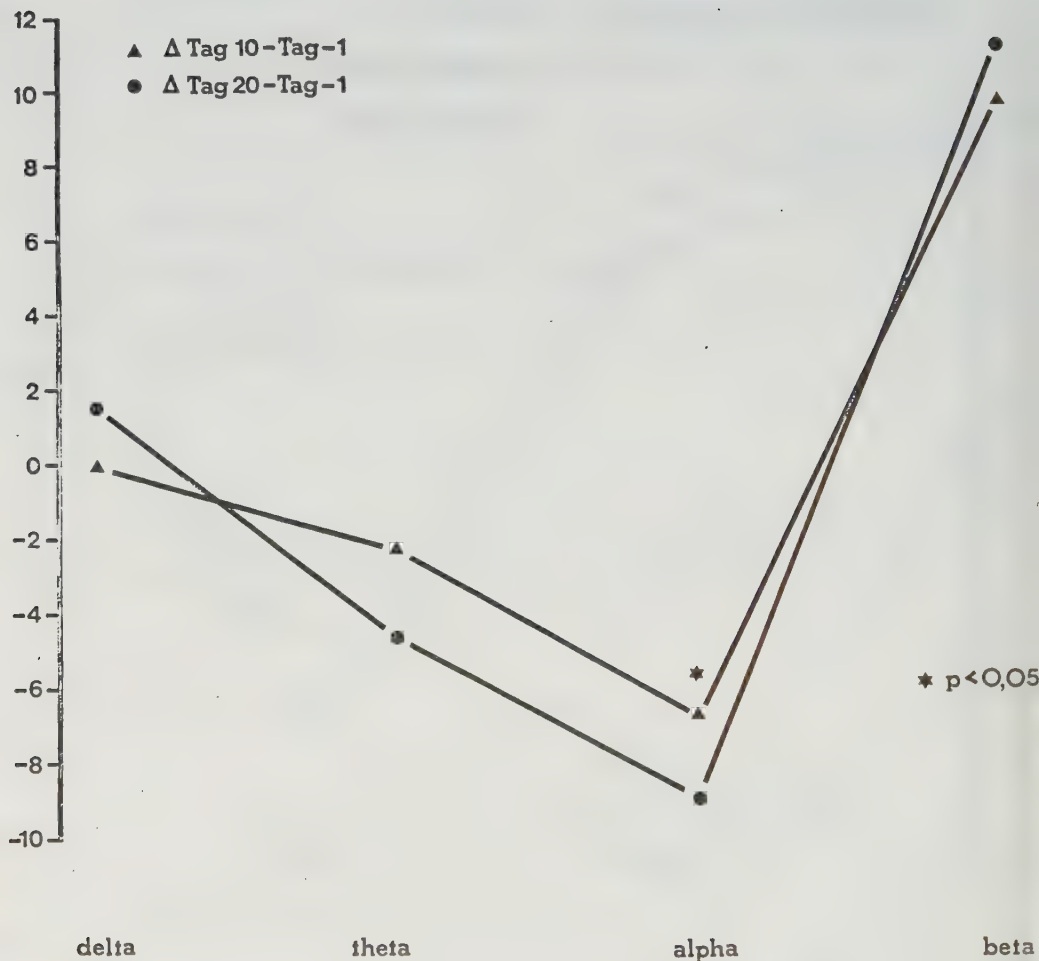
Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Viloxyzin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Absoluten Ausprägung occipital zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.9.

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die 4 Frequenzbereiche miteinander verbunden.

VILOXAZIN

RELATIVE AUSPRÄGUNG CENTRAL

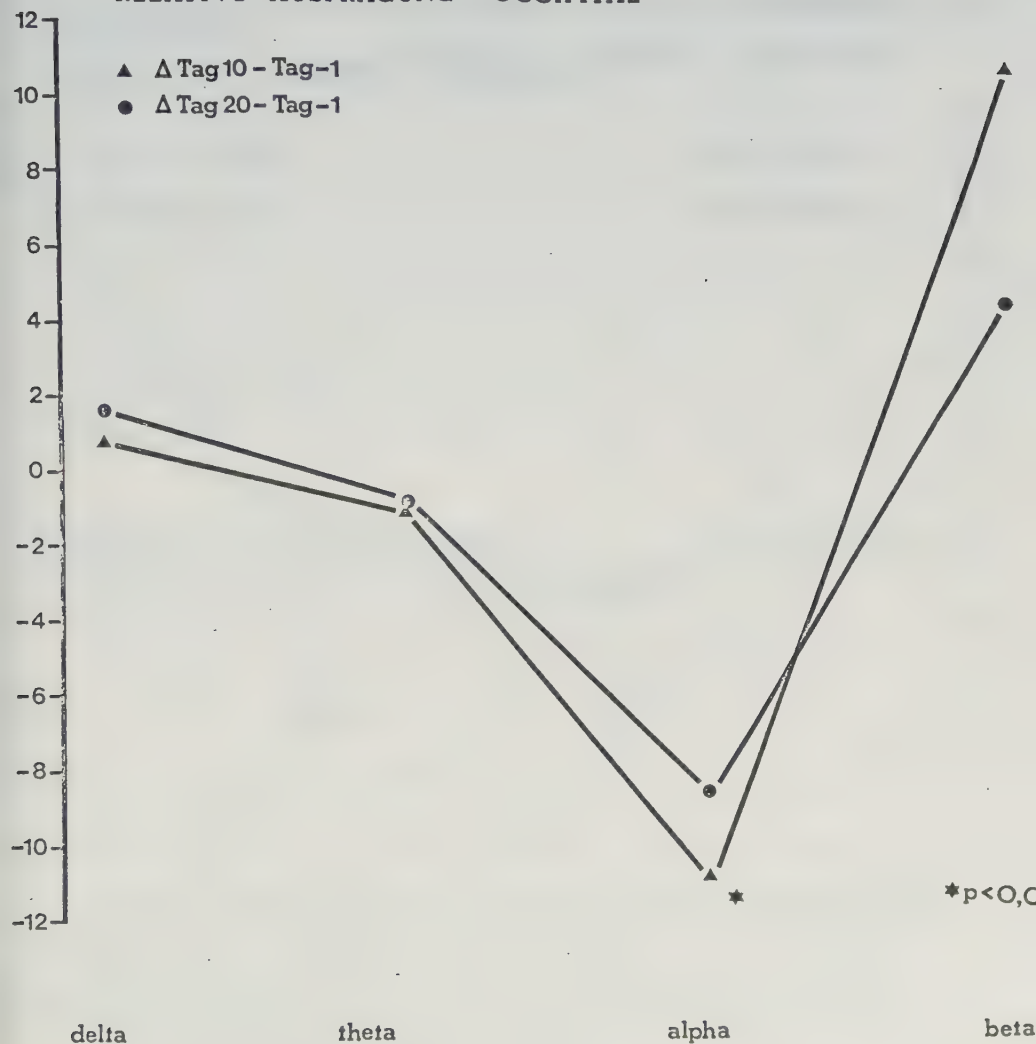


Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter ViloXazin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb. 1.)
 - die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Relativen Ausprägung central zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb. 9.
- Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die 4 Frequenzbereiche miteinander verbunden.

VILOXAZIN

RELATIVE AUSPRÄGUNG OCCIPITAL



delta

theta

alpha

beta

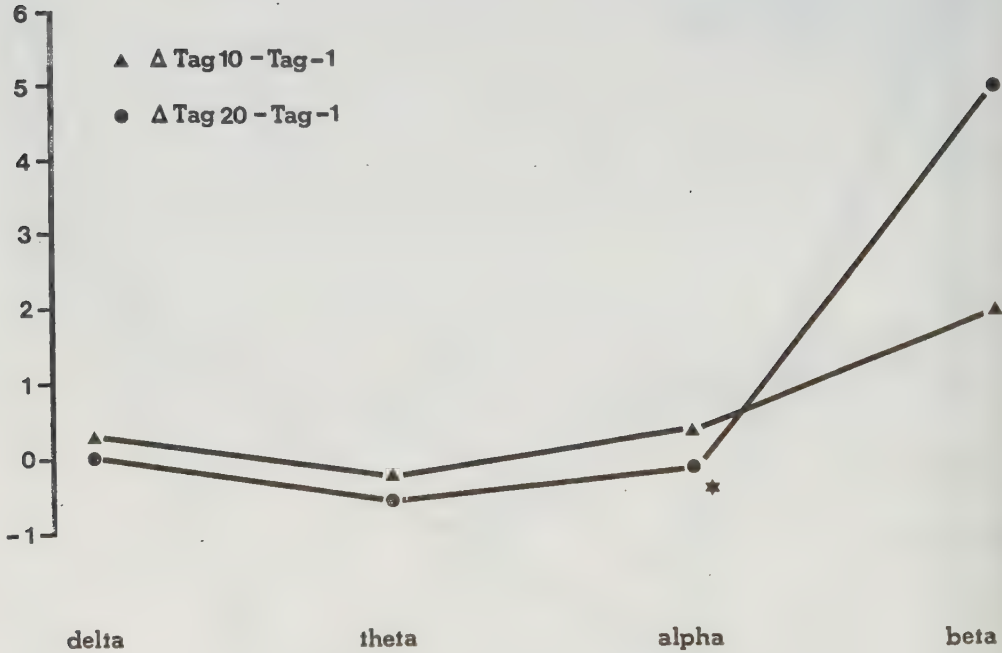
Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter ViloXazin-Medikation vgl. mit Placebo im 20-Tage- Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb. 1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Relativen Ausprägung occipital zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb. 9.

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die 4 Frequenzbereiche miteinander verbunden.

VILOXAZIN

DOMINANTE FREQUENZ CENTRAL

* $p < 0,05$

Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter ViloXazin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Frequenz central zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.9 .

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

VILOXAZIN**DOMINANTE FREQUENZ OCCIPITAL**▲ Δ Tag 10 - Tag -1● Δ Tag 20 - Tag -1

Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter ViloXazin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

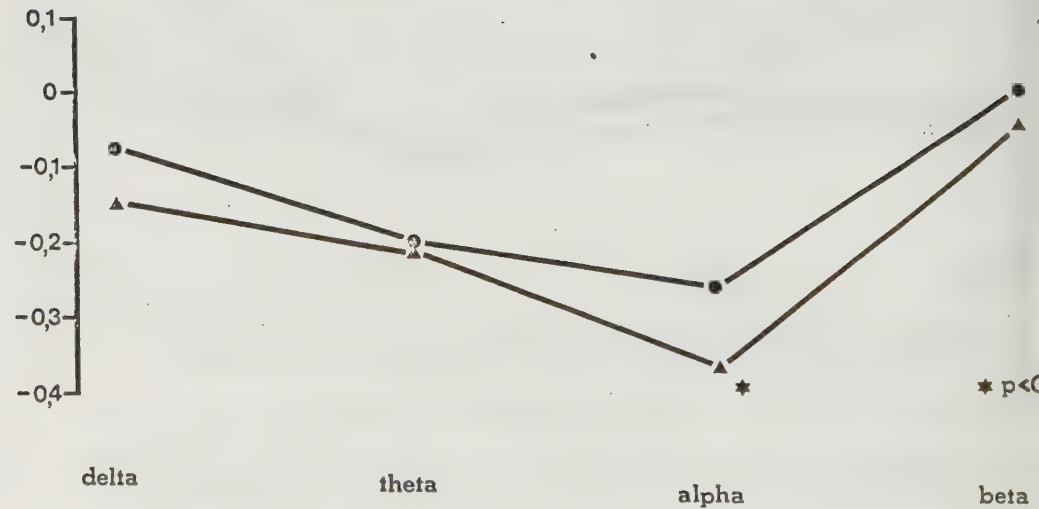
die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder(Einteilung siehe Abb.1)

die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Frequenz occipital zwischen Tag 10 und Tag-1(=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.9 .

Übersichtsholber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

VILOXAZIN

DOMINANTE AMPLITUDE CENTRAL

▲ Δ Tag 10 - Tag -1● Δ Tag 20 - Tag -1

Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter ViloXazin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienvverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Amplitude central zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.9

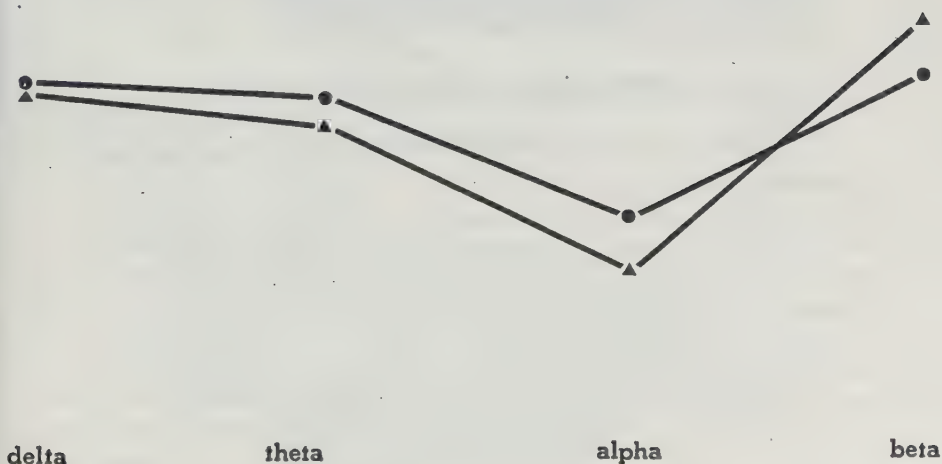
Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

VILOXAZIN

DOMINANTE AMPLITUDE OCCIPITAL

▲ Δ Tag 10 - Tag -1

● Δ Tag 20 - Tag -1



Graphische Darstellung der quantitativen EEG-Veränderungen unter Viloxazin-Medikation vgl. mit Placebo im 20 Tage-Studienverlauf

- die Abszisse zeigt die 4 Frequenzbänder (Einteilung siehe Abb.1)
- die Ordinate stellt die Energiedifferenzen der Dominanten Amplitude occipital zwischen Tag 10 und Tag -1 (=Placebo) sowie zwischen Tag 20 und Placebo dar; Dosierungsangaben siehe Abb.9 .

Übersichtshalber wurden die erhaltenen Energiedifferenzwerte für die vier Frequenzbereiche miteinander verbunden.

EEG - Verlaufskurve und Frequenzanalyse Tag 20 bei Patient Z.G.

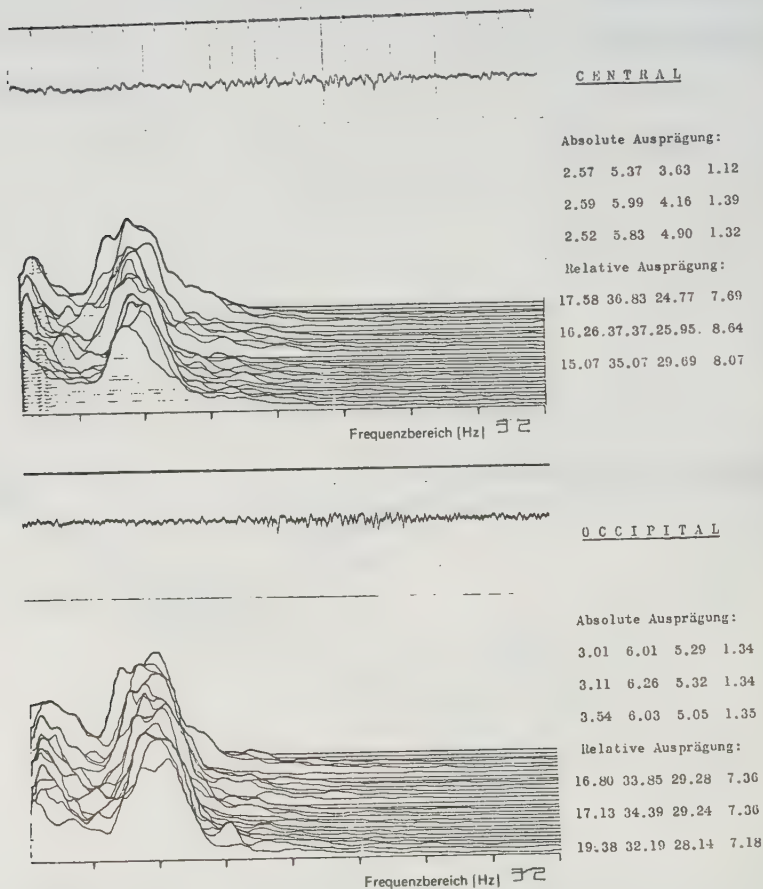


Abbildung 17

Graphische Darstellung des EEG-Leistungsspektrums unter dem Einfluß der Studienmedikamente durch den Biosignalprozessor BIC 16:

Ordinate: Zeit in 20 Sek.-Abschnitten von unten nach oben
konsekutiv

Abszisse: Frequenzbereich in 4-Hz-Abschnitten

Jede Linie entspricht einer 20 sek. Ableitungszeit. Der Übersicht halber wurden von den Parametern nur die Absolute und Relative Ausprägung (ce. und occ.) zum Vergleich herangezogen.

Im vorliegenden Fall wird der Einfluß des amitriptylin am Tag 20 (= 20. Medikationstag) auf das EEG-Leistungsspektrum bei dem Patienten Z.G. dargestellt.

Die folgenden Graphiken zeigen weitere Leistungsspektren willkürlich herausgegriffener Studienteilnehmer unter dem jeweiligen Studienmedikament an verschiedenen Tagen.

EEG - Verlaufskurve und Frequenzanalyse Tag 10 bei Patientin R.S.

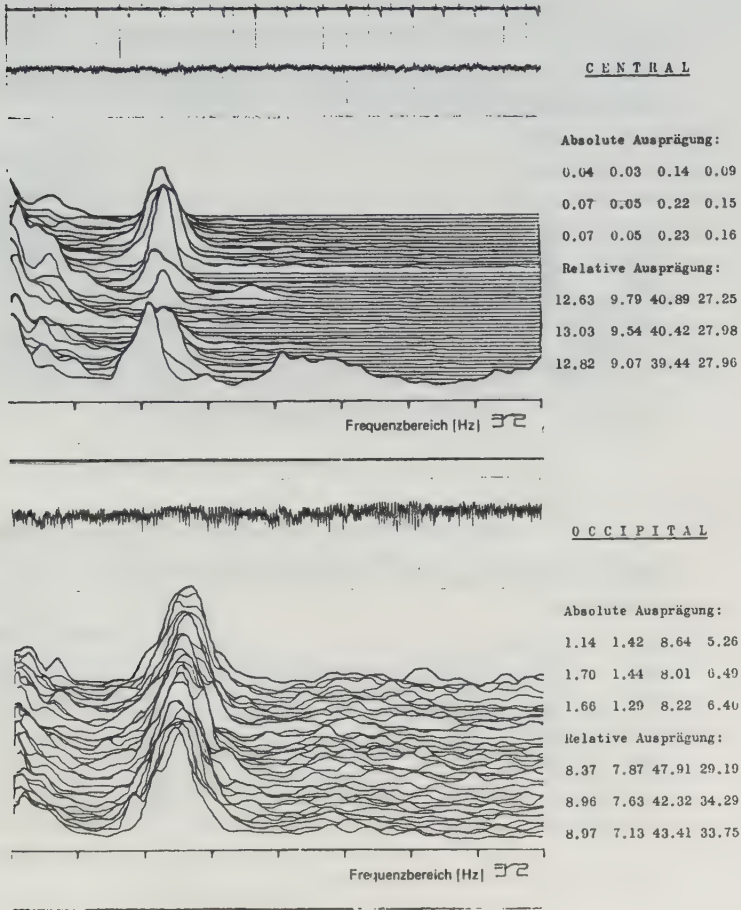
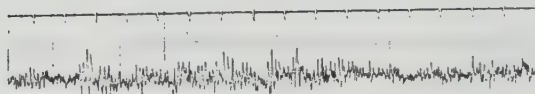


Abbildung 18

Legende siehe Abb.17

EEG - Verlaufskurve und Frequenzanalyse Tag 20 bei Patientin K.A.



CENTRAL

Absolute Ausprägung:

2.36 2.77 3.34 3.24

4.36 2.02 1.96 2.55

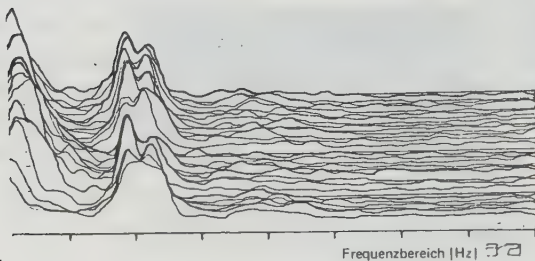
2.23 2.60 3.28 2.83

Relative Ausprägung:

10.08 17.70 20.38 25.29

33.40 14.95 15.20 18.73

15.38 21.22 26.26 22.32



OCCIPITAL

Absolute Ausprägung:

2.25 3.57 7.02 10.76

3.69 2.56 4.45 8.52

2.15 3.31 6.84 8.84

Relative Ausprägung:

9.00 14.33 28.22 40.25

16.94 11.65 19.97 38.46

9.17 14.18 28.37 37.88

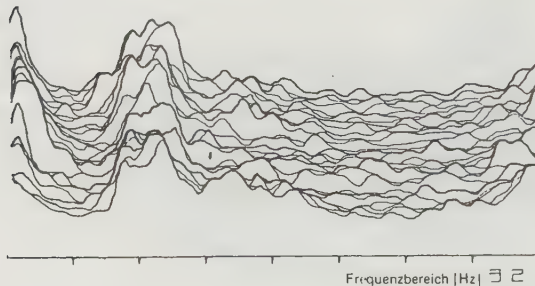


Abbildung 19

Legende siehe Abb.17

VILOXAZIN 20 Tage-Verlauf

EEG - Verlaufskurve und Frequenzanalyse Tag 21 bei Patientin W.E.

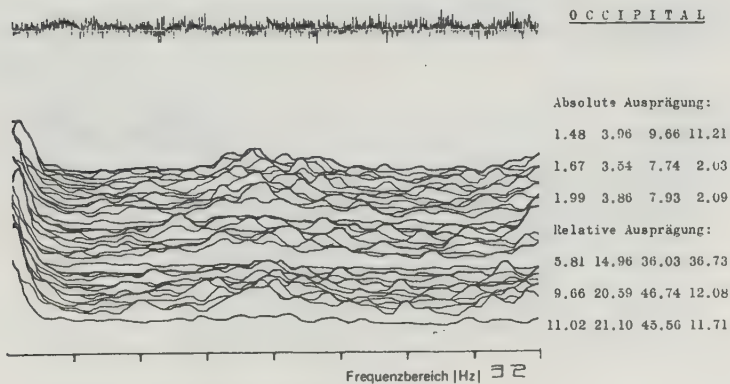
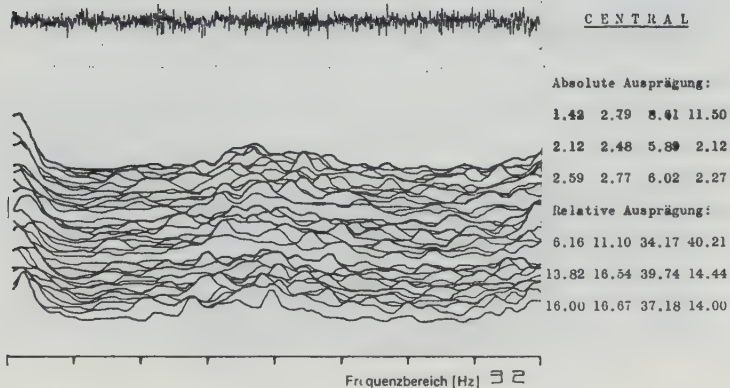


Abbildung 20

Legende siehe Abb.17

EEG - Verlaufskurve und Frequenzanalyse Tag 10 bei Patient B.A.

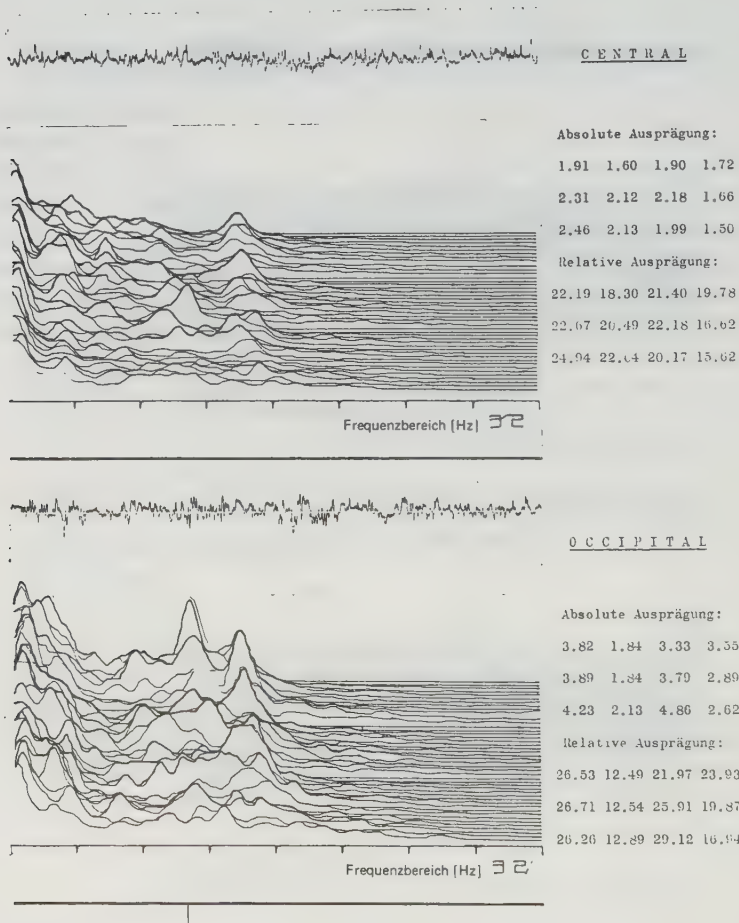
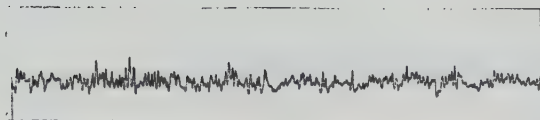


Abbildung 21

Legende siehe Abb.17

VILOXAZIN 20 Tage-Verlauf

EEG - Verlaufskurve und Frequenzanalyse Tag 20 bei Patient S.J.



CENTRAL

Absolute Ausprägung:

3.07 3.48 4.02 0.76

2.64 3.43 3.77 0.76

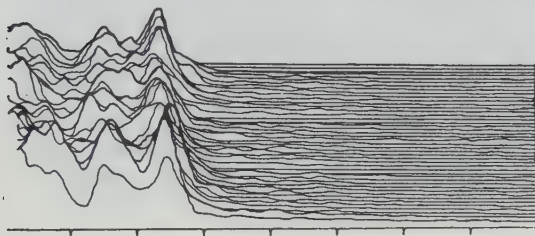
2.41 3.01 3.60 0.77

Relative Ausprägung:

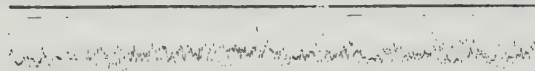
23.37 26.63 31.66 6.08

22.15 28.23 31.55 6.45

21.67 27.18 32.53 6.92



Frequenzbereich [Hz] 32



OCCIPITAL

Absolute Ausprägung:

4.96 4.83 6.84 0.90

4.84 4.76 6.77 1.05

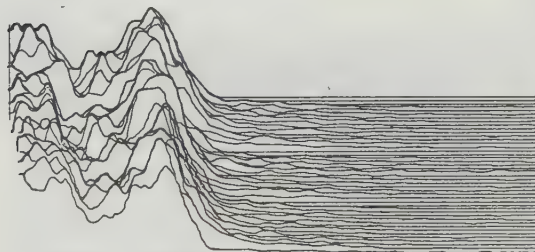
4.68 5.10 6.75 1.08

Relative Ausprägung:

24.21 23.85 34.07 4.97

24.16 23.70 34.09 5.34

23.40 25.42 33.64 5.38



Frequenzbereich [Hz] 32

Abbildung 22

Legende siehe Abb.17

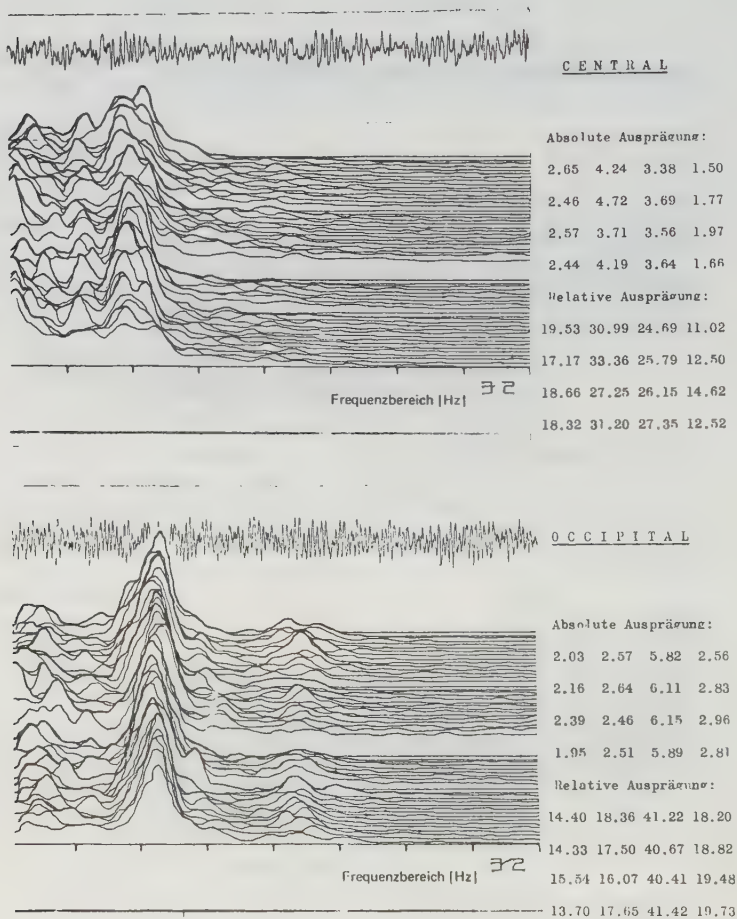


Abbildung 23

Legende siehe Abb.17

EEG-Verlaufskurve und Frequenzanalyse Tag 4(EEG 07) bei Patient D.J.

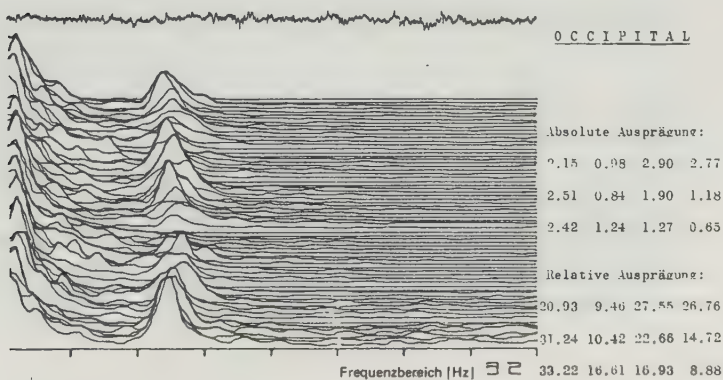
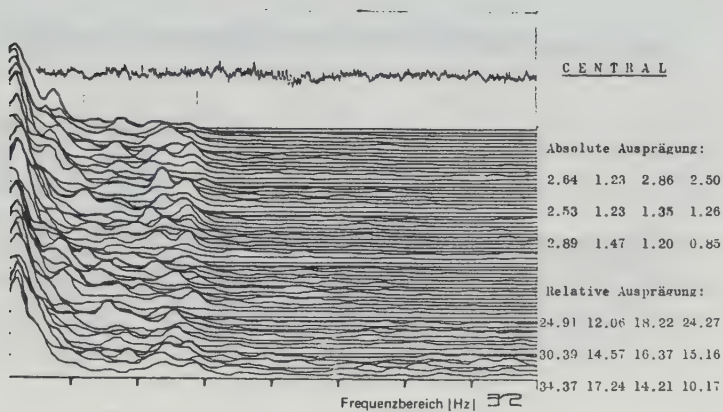


Abbildung 24

Legende siehe Abb.17

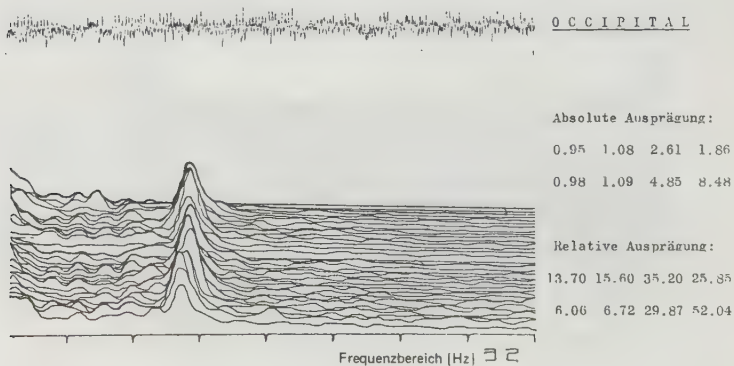
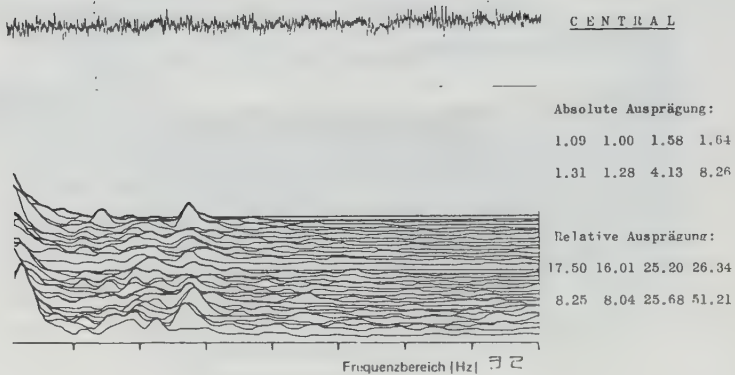


Abbildung 25

Legende siehe Abb.17

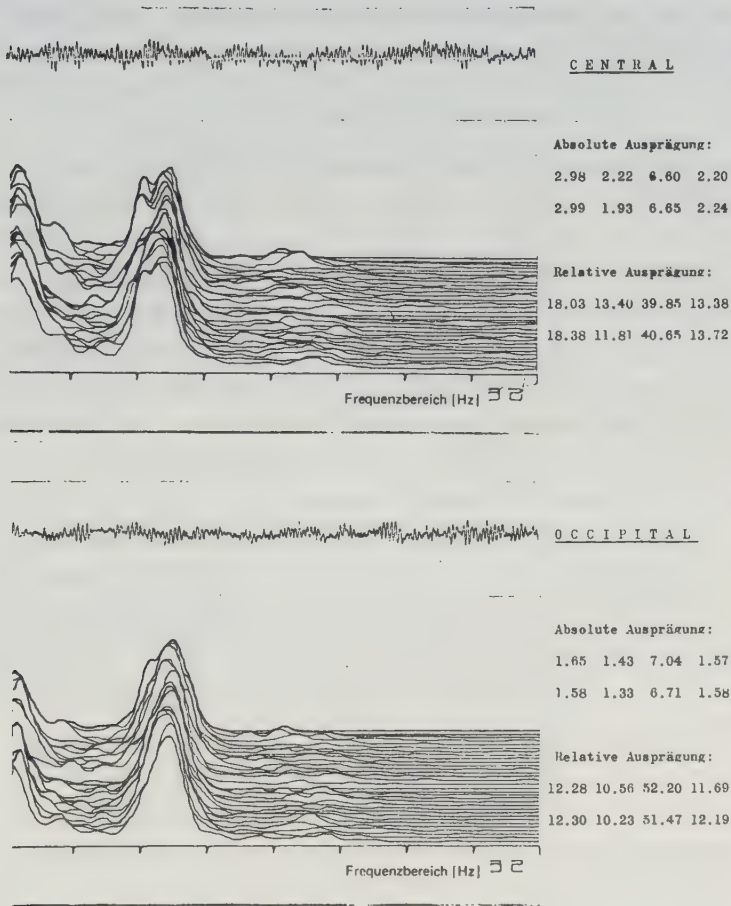


Abbildung 26

Legende siehe Abb.17

Literaturverzeichnis

- 1) Alexanderson, B. et al.: Relationship between the steady state plasma concentration of nortriptyline and some of its pharmacological effects. In: Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations, ed. by D. S. Davis B. N. C. Prichard. pp. 191-199. Univ. Park Press 1973
- 2) Asberg, M. et al.: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. Br. Med. J. 3, 331-334 (1971)
- 3) Baldy-Moulinier, M., Ingvar, D. H.: EEG related to cerebral metabolism and blood flow of the cerebral cortex in cat. Exp. Brain Res. 5, 55-60 (1968)
- 4) Benesova, O.: The relation of imipramine like drugs to the cholinergic system. In: Antidepressant drugs, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, pp. 247-254 (1967)
- 5) Benkert, O., Hippus, H.: Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, p. 11 (1976)
- 6) Benkert, O., Hippus, H.: Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, p. 13 (1976)
- 7) Benkert, O., Hippus, H.: Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, p. 16 (1976)
- 8) Benkert, O., Hippus, H.: Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, p. 41 (1976)
- 9) Bente, D., Itil, T. M.: Elektroencephalographische Veränderungen unter extrem hohen Reserpindosen. Psychotropic drugs, pp. 249-296, Elsevier Amsterdam (1957) Zitiert nach: Electroencephalography and pharmacopsychiatry, clinical psychopharmacology. Mod. Probl. Pharmacopsychiatr. Vol. 1, 177 (1968)
- 10) Bente, D., Itil, T. M.: Clinico-electroencephalographic investigations. Psychopharmacology Frontiers. Little, Brown & Co. Boston, pp. 319-323 (1959 b)
- 11) Bente, D.: Die Insuffizienz des Vigilatstonus. Habilitationsschrift, Erlangen (1964)
- 12) Bente, D.: Vigilanz, dissoziative Vigilanzverschiebung und Insuffizienz des Vigilatstonus. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, ed. by Kranz, H. Heinrich, K., Thieme, Stuttgart, 13-28 (1964)

- 13) Bente, D., Pfeiffer, W.M.: Verlaufsdynamische Besonderheiten der Amitriptylin-Medikation unter Berücksichtigung der elektroencephalographischen Befunde. *Arzneimittel-Forschung*, 14, p. 524 (1964)
- 14) Bente, D.: Differentielle und generelle Wirkungen psychotroper Pharmaka auf das menschliche EEG. North Holland Publ. Co., Amsterdam, 149-156 (1973). Zitiert nach: A Multidimensional Test Approach for the Description of the CNS-Activity of Drugs in Human Pharmacology. Herrmann, W.M., Mc Donald, R.J., *Pharmacopsychiat.* 11, 249 (1978)
- 15) Bente, D.: Vigilanz: Psychophysiologische Aspekte. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*. J.W. Bergmann Verlag, München, 83, 945-952 (1977)
- 16) Bente, D., Chenchanna, P. et al.: Psychophysiologische Studien zum Verhalten der hirnelektrischen Wachaktivität bei definierter Vigilanzbeanspruchung. 3. Mitteilung: Zur Erfassung pharmakogener Effekte auf die hirnelektrische Aktivität beim Fahrverhalten und die Optimierung des Systems: Fahrer-Fahrzeug-Straße. *Z. EEG-EMG*, 9, 61-73 (1978)
- 17) Bente, D.: Vigilanz, dissoziative Vigilanzverschiebung und Insuffizienz des Vigilanztonus. Zitiert nach: A Multidimensional Test Approach for the Description of the CNS Activity of Drugs in Human Pharmacology. Herrmann, W.M., Mc Donald, R.J. *Pharmacopsychiat.* 11, 260 (1978)
- 18) Bente, D.: Vigilance and Evaluation of Psychotropic Drug Effects on EEG. *Pharmacopsychiat.* 12, 139 (1979)
- 19) Berger, H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. 8. Mitteilung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 101, 452-469 (1933). Zitiert nach Ingvar, D.H. et al.: EEG related to cerebral metabolism and blood flow. *Pharmacopsychiat.* 12, 200 (1979)
- 20) Berger, H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. 1. Mitteilung. *Arch. Psychiat.* 87, 527 (1929)
- 21) Borenstein, P., Dabbah, M., Bles, G., Roussel, A.: L'aminotriptyline dans les epilepsies. Etude clinique et electroencephalographique. *Ann. Med. Psychol. Paris*. 120, 153-167 (1962)
- 22) Borenstein, P. et al.: A propos de la classification des substances psychotropes selon leurs effets sur l'électroencephalogramme. *Ann. méd.-psychol.* 2, 429-452 (1963). Zitiert nach:

Itil, T.M.: Electroencephalography and Pharmacopsychiatry in Clinical Psychopharmacology. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. Vol. 1, 167 (1968)

- 23) Braithwaite, R.A. et al.: Plasma concentrations of nortriptyline and clinical response in depressive illness. Lancet 1, 1297-1300 (1972)
- 24) Brezinova et al.: A contribution to the longitudinal study of manic depressive psychosis. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 20, 284 (1966)
- 25) Bueno, J.R., Himwich, H.E.: A dualistic approach to some biochemical problems in endogenous depression. Psychosomatics 8, 82-94 (1967)
- 26) Burrows, G.D. et al.: Plasma concentration of nortriptyline and clinical response in depressive illness. Lancet 2, 619-623 (1972)
- 27) Busch, H. et al.: Synopsis psychopathologischer, elektroencephalographischer und pharmakokinetischer Parameter unter einer antidepressiven Therapie mit Viloxazin. Arzneimittel-Forsch. 28(II), 8, 1288-1290 (1978)
- 28) Cooper, R.: Elektroencephalographie, Technik und Methoden; Gustav Fischer Verlag, p. 199 (1974)
- 29) Coppen, A. et al.: Mianserin hydrochloride: a novel antidepressant. Brit. J. Psychiat. 129, 342-345 (1976)
- 30) Davis, F.A.: Electroencephalograms of manic-depressive patients. Am. J. Psychiatry 98, 430-433 (1941)
- 31) Davison, K.: EEG activation after intravenous amitriptyline. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 19, 298-300 (1965)
- 32) Fichte, K., Herrmann, W.M., Kubicki, St.: Mathematische Rationale für die klinischen EEG-Frequenzbänder. 3. Faktorenstruktur unter Psychopharmakabehandlung in Z. EEG-EMG, Thieme Verlag Stuttgart 10, 31 (1979)
- 33) Fink, M.: Electroencephalographic and behavioral effects of Tofranil. Can. psychiat. Ass. J. suppl. 4, 166-171 (1959)
- 34) Fink, M.: EEG and behavioral effects of psychopharmacological agents. Neuropsychopharmacology, Proc. 1st int. Congr. Neuro-psychopharmacol. in Rome; Elsevier, Amsterdam, 441-446 (1959)

- 35) Fink, M.: Quantitative electroencephalography and Human psychopharmacology: Frequency spectra and drug action. Med. Exp. 5, 364-369 (1961)
- 36) Fink, M.: Quantitative EEG in human psychopharmacology. Drug patterns EEG and Behaviour. Basic Books, New York. 177-197 (1963 a). Zitiert nach Itil, T.M.: Electroencephalography and Pharmacopsychiatry; Clinical Psychopharmacology. Mod. Probl. Pharmacopsychiat. Vol. 1, 171 (1968)
- 37) Fink, M.: Clinical neurophysiology. Neuro-Psychopharmacology, Vol. 4, Elsevier Amsterdam, 64-69 (1965 a)
- 38) Fink, M.: Quantitative EEG and human psychopharmacology. III. Changes on acute and chronic administration of chlorpromazine, imipramine and placebo (saline). In: Applications of Electroencephalography in Psychiatry. Durham, N.C.: Duke Univ. Press, 226-240 (1965)
- 39) Fink, M.: EEG classification of psychoactive compounds in man: a review of theory of behavioral associations; in Efron, Cole, et al.: Psychopharmacology a review of progress, Washington, 1231-1239 (1968)
- 40) Fink, M.: EEG and Human psychopharmacology. A. rev. pharmacol., 9 241-258 (1969). Zitiert nach Kugler, J.: Pharmakopsychiat. 12, 166 (1979)
- 41) Fink, M.: EEG profiles and bioavailability measures of psychoactive drugs. In: Itil, T.M.: Psychotropic drugs and the human EEG. Mod. Probl. Pharmacopsych. 8, 76-98 (1974)
- 42) Fink, M., Itil, T.M.: EEG and human psychopharmacology. IV. Clinical antidepressants. In: Psychopharmacology: Review of progress 1957-1967. Efron, D.H., Cole, J.O. et al. Washington D.C., 671-682 (1968)
- 43) Floru, L., Tegeler, J.: Eine vergleichende Untersuchung der beiden Antidepressiva Viloxazin und Imipramin. Pharmakopsychiat. 12, 318 (1979)
- 44) Greenwood, D.T.: Animal Pharmacology of Viloxazine. J. Int. Med. Res. 3, Suppl. 3, 18-28 (1975)
- 45) Head, H.: Vigilance: a physiological state of the nervous system Brit. J. Psychol. 14, 126 (1923)
- 46) Heinze, H.-J., Kunkel, H.: The significance of personality traits in EEG evaluation of drug effects. Pharmacopsychiat. 12, pp 158 (1979)

- 47)Heinze,H.-J.,Künkel,H.:The Significance of Personality Trials in EEG Evaluation of Drug Effects.Pharmacopsychiat.12,163(1979)
- 48)Herrmann,W.M.,Mc Donald R.J.:A Multidimensional Test Approach for the Description of the CNS Activity of Psychotropic Drugs in Human Pharmacology.Pharmacopsychiat.11, 253 (1978)
- 49)Herrmann,W.M. et al.:Development of a Classification Rule for four Clinical Therapeutic Psychotropic Drug Classes with EEG Power Spectrum Variables of Human Volunteers.Pharmacopsychiat. 12, 20-34 (1979)
- 50)Ingvar,D.H. et al.:EEG Related to Cerebral Metabolism and Blood Flow.Pharmacopsychiat.12, 200(1979)
- 51)İtil,T.M.:Elektroencephalographische Befunde zur Klassifikation neuro- und thymoleptischer Medikamente.Med.exp.5, 347-363 (1961 a)
- 52)İtil,T.M.:Elektroencephalographische Studien bei endogenen Psychosen und deren Behandlung mit psychotropen Medikamenten unter besonderer Berücksichtigung des Pentothal-Elektroencephalogramms(Ahmet sait Matbaasi,Istanbul 1964) In:İtil,T.M.: Electroencephalography and Pharmacopsychiatry;Clinical Psychopharmacology.Mod.Probl.Pharmacopsychiat. 1,171(1968)
- 53)İtil,T.M.:Electroencephalography and pharmacopsychiatry.In: Modern Problems of Pharmacopsychiatry.Petrilowitsch,N., Freyhan,F.A.,Pichot,P(eds.)Karger,Basel,New York,163-194 (1968)
- 54)İtil,T.M.:Electroencephalography and Pharmacopsychiatry.In Clinical Psychopharmacology,Mod.Probl.Pharmacopsychiat.Vol. 1,181,Karger,Basel(1968)
- 55)İtil,T.M.:Quantitative pharmacoencephalography in the discovery of a new group of psychotropic drugs.Dis.Nerv.Syst. 33, 557-559(1972)
- 56)İtil,T.M.:quantitative Pharmakoelektroencephalography .The Use of Computerized Cerebral Biopotentials in Psychotropic Drug Research.Mod.Probl.of Pharmacopsychiat.8,43-75 (1974)
- 57)İtil,T.M.:Psychotropic Drugs and the Human EEG.Karger,Basel (1974).Zitiert nach Lehmann,E.I,Hopes,H.:Die Wirkungen von Imipramin und Lofepramin auf das EEG und ihre Abhängigkeit vom Alpha-Prozent des Probanden.Pharmacopsychiat.11, 132(1978)
- 58)İtil,T.M.et al.:HZI-System for EEG Parametrisation and Classification of Psychotropic Drugs.Pharmacopsychiat.12,

- 59) Itil,T.M.:HZI System for EEG Parametrisation and Classification of Psychotropic Drugs.Pharmakopsychiat.12, 15 (1979)
- 60) Itil,T.M.,Soldatos,C.:Psychotropic Agents,Part I,458-459 (Springer 1980)
- 61) Itil,T.M.,Soldatos,C.:Psychotropic Agents,Part I,443,Springer (1980)
- 62) Itil,T.M.,Soldatos,C.:Psychotropic Agents,Part I,448,Springer (1980)
- 63) Itil,T.M.,Soldatos,C.:Psychotropic Agents,Part I,457,Springer (1980)
- 64) Itil,T.M.,Soldatos,C.:Psychotropic Agents,Part I,447,Springer (1980)
- 65) Kubicki,St. et al.:Reflections on the Topics:EEG Frequency Bands and Regulation of Vigilance.Pharmacopsychiat.12,237(1979)
- 66) Kubicki,St. et al.:Reflections on the Topics:EEG Frequency Bands and Regulation of Vigilance.Pharmacopsychiat.12,244(1979)
- 67) Kubicki,St. et al.:Reflections on the Topics:EEG Frequency Bands and Regulation of Vigilance.Pharmacopsychiat.12,238(1979)
- 68) Kubicki,St. et al.:Reflections on the Topics:EEG Frequency Bands and Regulation of Vigilance.Pharmacopsychiat.12,242(1979)
- 69) Lairy,G.C.,Dell,P.:La regulation de l'activité corticale : aspects psychophysiologiques et psychopathologiques.In:Conditionnement et Reactivité en Electroencephalographie;ed.by Fischgold,H.,Gastaut. EEG Clin.Neurophysiol.6,341-390(1957)
- 70) Lehmann,E.I.,Hopes,H.:Die Wirkungen von Imipramin und Lofepamin auf das EEG und ihre Abhängigkeit vom Alpha-Prozent des Probanden.Pharmakopsychiat.11, 132 (1978)
- 71) Lemere,F.:Cortical energy production in the psychoses.Psychosom.Med.3,152-156 (1941)
- 72) Matejiek,M.:Pharmaco-Electroencephalography:The Value of Quantified EEG in Psychopharmacology.Pharmakopsychiat.12, 126-136 (1979)
- 73) Meyers,F.H.,Jawetz,E.,Goldfien,A.:Lehrbuch der Pharmakologie, p.291,Springer -Verlag(1975)
- 74) Murphy,J.E.:Vivalan:drug profile.J.Int.Med..Res.3,122-124 (1975)

- 75) Neal, H., Bradley, P. B.: electrophysiological studies with a new antidepressive drug: comparison of the effects of Viloxazine with 3 tricyclic Anti-Depressants in the encéphale isolé. *Neuropharmacology*, Vol. 17, 848 (1978)
- 76) Pichot, P., Guelfi, J. D., Dreyfus, J. F.: A controlled multicentre therapeutic trial of Viloxazine (Vivalan). *J. Int. Med. Res.* 3, 80-86 (1975)
- 77) Prange, A. J. et al.: Effects of thyrotropin releasing hormones on depression. *Lancet* 2, 299-1002 (1972)
- 78) Rathbun, R. C. and Slater, I. H.: Amitriptyline and nortriptyline as antagonists of central and peripheral cholinergic activation; *Psychopharmacology* 4, 114-125 (1963)
- 79) Saito, M.: Effects of psychotropic drugs on the human EEG based on analog frequency analysis; in Itil, Psychotropic drugs and the human EEG. *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.* 8, 117-130 (1974)
- 80) Saletu, B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. *Bibliotheca Psychiatrica*, N. 155, p 11, Karger, Basel (1976)
- 81) Saletu, B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. *Bibliotheca Psychiatrica* 155, 14 (1976)
- 82) Saletu, B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. *Bibliotheca Psychiatrica* 155, 31 (1976)
- 83) Saletu, B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. *Bibliotheca Psychiatrica* 155, 30 ff. (1976)
- 84) Saletu, B. et al.: Bestimmung der Psychoaktivität und Langzeitwirkung einer Retardform von Oxazepam mittels Blutspiegel-, quantitativer EEG- und psychometrischer Analysen. *Wr. klin. Wschr.* 90, 328-389 (1978 a)
- 85) Schneider J. et al.: A propos de certains aspects évolutifs de l'EEG du malade mental sous traitement neuroleptique. *Rev. neurol.* 104, 228-232 (1961)
- 86) Schneider, J. et al.: Die Modifikation des EEG unter der Behandlung mit Psychopharmaka. *Langzeituntersuchungen an Geisteskranken.* *Nerverarzt* 12, 521-530 (1963)
- 87) Serra, C. et al.: Electroencephalographic and clinical changes induced by acute and chronic administration of amitriptyline to psychiatric patients. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 15, 920 (1963)

- 88) Volavka, J., Grof, P., Mrklas, L.: EEG frequency analysis in periodic endogenous depressions. Psychiatr. Neurol. (Basel) 153, 384-390 (1967)
- 89) Walter, W.G.: The location of cerebral tumors by electroencephalography. ~~Lancet~~ 2, 305-308 (1936)

Elisabeth Müller
Hauptengasse 4
Heidelberg

L e b e n s l a u f

name: Elisabeth Gertrud H ü l l e r

Nationalität: deutsch

Geburtsdag: 11.8.53

Geurtsort: Tegernsee

tern: Dr.med.Georg Müller,geb.14.12.1900
Elisabeth Müller,geb.Müller,geb.15.5.20

lksschule: Besuch der Volksschule in Glonn von 1959-63

mnasium: Besuch des Neusprachlichen Zweiges des Gymnasiums in Grefing, Jahnstr.17, von 1963-72

ifeprüfung: abgelegt am 23.6.72 am Grefinger Gymnasium

udium der Humanmedizin: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU München im WS 72/73
Staatsexamen im Mai 79 an der LMU München

probation als Arzt: am 18.5.83, Bayer.Staatsministerium d.Inneren, München

ztliche Tätigkeiten: November 79 - Juni 80 in der gastroenterologischen Fachpraxis Dr.med.O.Allwein, Mü.-Trudering, Schmuckerweg 81
Juli 80 - September 82 in der internistischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Wasserburg, Krankenhausstr.2
Juli und August 83 auf der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Eberbach.

